

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

Elektroretinographische Untersuchungen zur Frage der Vitamin-A-Substitution bei Leberzirrhose und Mangelernährung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von
Dietrich Koch
aus Zarrentin

Marburg 1968

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

Elektroretinographische Untersuchungen zur Frage der Vitamin-A-Substitution bei Leberzirrhose und Mangelernährung



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von
Dietrich Koch
aus Zarrentin

Marburg 1968



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 16. 12. 1968
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub

Referent: Prof. Dr. med. W. Straub

Correferent: Doz. Dr. med. M. Rein

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

A. Einige physiologische Vorbemerkungen

1. Das Antransportorgan des AugesS. 1
2. Das Transformationsorgan des AugesS. 1
3. Das AdaptationsvermögenS. 2
 - a. α und β -AdaptationS. 2
 - b. Der Kohlrausch'sche Knick.....S. 3
4. Stoffwechselvorgänge in der RetinaS. 4
5. SehpigmenteS. 5
6. Regeneration des RhodopsinsS. 6

B. Vitamin A und seine Physiologie

1. Die Entdeckung des Vitamin A und seine MangelerscheinungenS. 8
2. Vitamin-A-AufnahmeS. 8
3. Der normale Vitamin-A-SpiegelS. 9
 - a. Einige BestimmungsmethodenS.10
 - b. Unsere Vitamin-A-Bestimmungsmethode.....S.11
4. Der gestörte Vitamin-A-HaushaltS.12
5. Dunkeladaptation bei LeberzirrhoseS.13

C. Vorbemerkungen zur Elektroretinographie

1. Das RuhepotentialS.14
2. Dunkeladaptation im ElektroretinogrammS.15
 - a. Untersuchung der a-WelleS.15
 - b. Untersuchung der b-WelleS.16
3. Tierversuche zum ERGS.16
4. Das ERG bei Vitamin-A-MangelS.16
 - a. Vitamin-A-Mangel im TierversuchS.17
 - b. Das ERG des Menschen bei Vitamin-A-Mangel..S.17
 - c. Das ERG bei LeberkrankheitenS.18

D. FragestellungS.19

II. Methodik

1. Zusammensetzung der VersuchspersonenS.20
2. UntersuchungsgangS.20
3. PhotometrieS.22
4. ApparaturS.24
 - a. HaftschalenS.24
 - b. LichtreizgerätS.24
 - c. VorverstärkungS.24
 - d. HauptverstärkungS.26
 - e. RegistrierungS.26

4. Ausmessung	S. 26
5. Statistische Berechnung	S. 27

III. Ergebnisse

1. Die a-Wellenamplitude	S. 28
2. Die b-Wellenamplitude	S. 33
3. Originalkurven	S. 33
a. Normale Versuchsperson Dora S.	S. 34
b. Zirrhose-Pat. Alwin P. m.subnormalem ERG ...	S. 34
c. Zirrhose-Pat. Wilhelm B. m.supernormalem ERG	34
4. Verlauf der Mittelwertskurven	S. 38
5. Kohlrausch'scher Knick	S. 43
6. Normalbereich	S. 44
7. Kurvenverlauf einzelner Patienten	S. 47
a. Zirrhose-Pat. m. subnormalem ERG	S. 47
b. Zirrhose-Pat. m. supernormalem ERG	S. 61
c. Patienten mit Mangelernährung	S. 61

IV. Diskussion

1. a-Wellenamplitude	S. 64
2. b-Wellenamplitude	S. 65
a. Normale Versuchspersonen	S. 65
b. Zirrhose-Pat. m. subnormalem ERG	S. 66
aa. Vor Vitamin-A-Behandlung	S. 66
bb. Nach Vitamin-A-Behandlung	S. 66
cc. Kontrolluntersuchung nach Vit.-A-Behandlg.	S. 67
c. Zirrhose-Patienten mit supernormalem ERG ...	S. 68
aa. Vor Vitamin-A-Behandlung	S. 68
bb. Nach Vitamin-A-Behandlung	S. 68
cc. Kontrolluntersuchung nach Vit.-A-Behandlg.	S.
3. Kohlrausch'scher Knick	S. 69
4. Normalbereich	S. 70
5. Kurvenverlauf einzelner Patienten	S. 70
a. Subnormale Gruppe	S. 71
b. Supernormale Gruppe	S. 71
c. Patienten mit Mangelernährung	S. 72
6. Resultat der Arbeit	S. 72
7. Zusammenfassung	S. 75
8. Literaturverzeichnis	S. 78

I. Einleitung

A. Einige physiologische Vorbemerkungen

1. Das Antransportorgan des Auges

Die Zustandsänderungen der Umwelt bzw. überhaupt die Umwelt wird durch Reize wahrgenommen. Als Antransportorgan des Auges wirkt der dioptrische Apparat (Hornhaut, Pupille, Linse und Glaskörper), der die Umwelt nach den Gesetzen der geometrischen Optik auf der Netzhaut abbildet. Die Reize werden durch Rezeptoren der Netzhaut in Erregung umgewandelt. Und zwar führt jede Reizung eines Rezeptors, auch die nichtadäquate Reizung, zu einer für diesen Rezeptor spezifischen Sinnesempfindung (Gesetz der spezifischen Sinnesenergien von Johannes Müller).

2. Das Transformationsorgan des Auges

Als Transformationsorgan wirken die Sinneszellen der Netzhaut, die Stäbchen und Zapfen. Sie übersetzen die Physik der Umwelt, d.h. die durch das Antransportorgan modifizierte elektromagnetische Strahlung der Wellenlänge von 400 bis 760 μ in die physiologische Form der Erregung. Die Erregung der Stäbchen und Zapfen führt zu der Empfindung "Licht". Die Zapfen haben eine höhere Schwelle und ermöglichen das Farben- und Tagessehen. Die Stäbchen dagegen haben eine niedere Schwelle, sind nicht farbempfindlich und ermöglichen das Schwarz-Weiß-Sehen. Deshalb sind bei geringer Beleuchtungsstärke keine Farben zu erkennen. Es kommt zu einer Verschiebung der Helligkeitsverhältnisse zugunsten kurzwelliger Lichter (Purkinje-Phänomen). Außerdem ist das Dämmerungssehen nicht nur durch das Nichterkennen von Farben und eine hohe Empfindlichkeit für kurzwelliges Licht gekennzeichnet, sondern auch für eine herabgesetzte Sehschärfe und ein breites Adaptationsvermögen. Es ist jedoch besser, nicht von einem Zapfen- und Stäbchenapparat zu sprechen, sondern von einem photopischen und skotopischen Apparat (PARSONS, 1924), da die Stäbchen auch am Tages- und die Zapfen auch beim Dämmerungssehen aktiv sind.

3. Das Adaptationsvermögen

Durch das Adaptationsvermögen des Auges können wir sowohl im hellsten Sonnenlicht sehen als uns auch in dunkelster Nacht noch orientieren, obwohl sich beide Leuchtdichten wie $1 : 100$ Milliarden $= 1 : 10^{11}$ halten (SCHOBER, 1957). Mit der Adaptation bezeichnet man also die Anpassung der Empfindlichkeit eines Sinnesorgans an die Intensität eines Reizes. Außerdem wird durch die Adaptation die Unterschiedsschwelle vermindert. Dies erklärt die "Konstanz der Sehdinge nach HERING", d.h., daß ein Gegenstand auch bei unterschiedlichen Beleuchtungsstärken den gleichen Eindruck hervorruft. Die Dunkeladaptation stellt einen komplexen Vorgang dar, bestehend aus Pupillenerweiterung auf das etwa 16 bis 20fache, Wanderung der Stäbchen und Zapfen, Stoffwechselfvorgängen und stärkerer funktioneller Verknüpfungen von Nervenfasern, die von einzelnen Sinneszellen ausgehen, was zu einer Summation der in den einzelnen Netzhautelementen entstehenden Erregungen führt (räumliche Summation) (LYTHGOE, 1940). Diese Vorstellung konnte durch Experimente von BEST (1950) gestützt werden. Mit verschiedenen großen Reizfeldern konnte er zeigen, daß die Schwellenreizlichtstärke bei großen Beobachtungsfeldern nach der gleichen Zeit wesentlich geringer war als bei kleinen Beobachtungsfeldern. Jedoch ist der Anteil, den die Zunahme der räumlichen Summation an der Gesamtsummation hat, noch unbestimmt. BEST nimmt an, daß sie in den ersten Minuten der Dunkeladaptation wirksam wird. Schon PIPER wies 1903 auf die Summation im dunkeladaptierten Auge hin. Mit dem PIPER'schen Gesetz bringt er die Feststellung zum Ausdruck, daß die Wirkung der Strahlung verstärkt ist, wenn die Zahl der getroffenen Sinneselemente zunimmt. Auch GRANIT (1930) folgerte aus seinen Untersuchungen, daß ein nervöser Prozeß bei der Dunkeladaptation eine Rolle spielen muß.

a. α - und β -Adaptation

Wir unterscheiden am Auge eine Dunkeladaptation, d.h. die Anpassung an abnehmende Leuchtdichte, und eine Helladapta-

tion (zunehmende Leuchtdichte). Beide Adaptationsformen verlaufen in zwei Phasen, der α - und der β -Adaptation (SCHOUTEN u. ORNSTEIN, 1939; SCHOBER, 1957). Die α -Adaptation führt beim Übergang vom Hellen ins Dunkle zu einer sofortigen Empfindlichkeitssteigerung der Rezeptoren. Sie betrifft fast immer die ganze Netzhaut und dauert nur sehr kurze Zeit. Ihre Ursache soll rein nervaler Natur sein. Dagegen verläuft die β -Adaptation viel langsamer. Sie stellt den eigentlichen Anpassungsbereich der Rezeptoren an die angebotene Helligkeit dar. Dieser wird durch Gleichgewichtsverschiebungen zwischen Zerfall und Regeneration von lichtempfindlichen Substanzen in der Retina bewirkt (SCHOBER, 1957). Und zwar kommt es nur in den Netzhautteilen zur β -Adaptation, in denen sich die einwirkende Lichtintensität ändert (WRIGHT, 1941).

b. Der Kohlrausch'sche Knick

Bei der graphischen Darstellung des Adaptationsverlaufes zeigt sich zwischen der 3. bis 8. min. ein deutlicher Knick in der Kurve. Wie MÜLLER (1930) und KYRIELEIS (1938) bei Untersuchungen mit dem Adaptometer feststellten, tritt dieser Knick um so später auf, je länger die vorhergehende Helladaptation dauerte. KOHLRAUSCH (1931) deutete den Knick nach der KRIES'schen Duplizitätstheorie, wonach der DA-Verlauf in der ersten Phase in einer Anpassung der Zapfen und in der zweiten Phase in einer Anpassung der Stäbchen an die Lichtverhältnisse besteht. Ist das Nachtsehen gestört, so fällt der skotopische Apparat aus und die DA-Kurve verläuft wie bei einer Zapfenadaptation der Fovea centralis.

c. Normalbereich der Dunkeladaptation

Da die DA von vielerlei Faktoren abhängt, ist es nicht möglich, einen Normbereich im engeren Sinne festzulegen, denn die Streubreite ist sehr umfangreich. Wie HASCHE-KLÜNDER (1941) feststellen konnte, bewegen sich die Normalkurven auf einem breiten Band mit großer Streubreite. Bei der Untersuchung normaler Versuchspersonen mit dem GOLDMANN-WEEKERS-Adaptometer gelang es DIETERLE u. GORDON (1956), eine Standardkurve mit nur geringer Streubreite

4. Stoffwechselvorgänge in der Retina

Wie PIRIE (1960) und PIRIE u. v. HEYNINGEN (1956) zeigen konnten, weist die Netzhaut einen sehr intensiven Stoffwechsel auf. Es kommen beide Formen der Glykolyse, der Pentosephosphat- und der Zitronensäure-Zyklus, der am oxydativen Abbau beteiligt ist, vor. Sowohl der anaerobe als auch der aerobe Glukoseabbau hängt weitgehend vom Glukosenachschub aus dem Blut ab, da die Retina nur wenig Glykogen (92 mg%) speichert. Daher führt schon eine kurze Unterbrechung der Blutzufuhr von einigen Minuten zu einer irreversiblen Schädigung der Netzhaut. NOELL (1955) konnte nachweisen, daß durch die Injektion von Jodacetat die lichtempfindlichen Pigmentzellen der Retina vergiftet werden, es dadurch zu einem Abfall der Glykolyserate kommt, die Konzentration von ATP und Phosphocreatin, die normalerweise sehr groß ist, sinkt, und damit eine verminderte Ansprechbarkeit auf Lichtreize eintritt. Die Glutaminsäure dient zusammen mit dem Glutamin, deren Konzentration in der Retina fast genau so groß ist wie im Gehirn der Beseitigung von Ammoniak und der Kalium-Ionen-Aufnahme. Unter anoxydativen Bedingungen bildet die Retina mehr Milchsäure als unter oxydativen. Die Milchsäure wird über den Zitronensäure-Zyklus oxydiert (CRAIG u. BEECHER, 1943; CRANE u. BALL, 1951). Bei Belichtung der Retina ändern sich weder die Atmung (LINDEMANN, 1950), noch der O_2 -Verbrauch isolierter Stäbchenaußenglieder (HUBBARD, 1954), noch der ATP- und Phosphocreatingehalt (TOMITA u. FUNAISHI, 1952). Dagegen ruft die Belichtung eine erhöhte Ammoniakbildung hervor (RÖSCH u. te CAMP, 1928), die jedoch durch Glutaminsäurebildung abgefangen wird. Ferner kommt es zur Hydrolyse von Glutaminsäure, wobei CO_2 und NH_3 , das jedoch abgefangen wird, zu einer Verschiebung des pH-Wertes zum sauren Bereich hin führt (KOBAKOWA, 1946; PIRIE u. v. HEYNINGEN, 1960).

5. Sehpigmente

Ebenso wie für das Schwarz-Weiß-Sehen in den Stäbchen das Rhodopsin vorhanden ist, befinden sich wahrscheinlich in den Zapfen verschiedene Sehstoffe, die das Farbensehen ermöglichen. Nach der Young-Helmholtz'schen Dreifarbentheorie, die auf der Beobachtung aufbaut, daß durch die additive Mischung der Komplementärfarben der Eindruck "weiß" entsteht, werden drei verschiedene Sehstoffe angenommen, die wahrscheinlich auf verschiedene Zapfen verteilt sind. Bei Reizung ergeben sie die Farbpfindung rot, grün oder blau; sie sprechen also auf verschiedene Wellenlängen des Lichtes an. Durch Mikrospektrophotometrie (BROWN u. WALD, 1963; RUSHTON, 1956, 1963 u. 1963) und eine psychophysische Methode (WALD, 1964) ist es möglich, die Spektralempfindlichkeit der einzelnen Pigmente des menschlichen Farbensehens zu messen. Die Empfindlichkeitskurven der blau-, grün- und rot-empfindlichen Pigmente liegen danach bei 440-450 m μ , 540-550 m μ und 575-580 m μ (WALD, 1964).

Die lichtempfindliche Substanz der Stäbchen, das Rhodopsin (Sehpurpur) wurde 1878 von KÜHNE entdeckt. In der menschlichen Retina ist es in den Außengliedern der Stäbchen schichtweise gelagert (LIEB u. KNAUF, 1964).

Das Rhodopsin besteht aus einem Eiweißkörper, dem Opsin, und einer chromophoren Gruppe, dem 11-cis-Retinin, einem Raumisomeren, des sich vom Axerophthol (Vitamin A, Retinol) ableitenden Aldehyds. In vieljähriger Arbeit wurde ein Kreisprozeß für die Bildung und den Zerfall in den Stäbchen der Netzhaut nachgewiesen (WALD, 1950, 1951, 1964). Bei Belichtung des Sehpurpurs kommt es zur Umlagerung des 11-cis-Retinins über einige Zwischenstufen (Lumirhodopsin, Metarhodopsin I u. II) in die all-trans-Form (YOSHIKAWA u. WALD, 1963; MATTHEWS, HUBBARD, BROWN u. WALD 1963/64). Dies geschieht in dem Außenglied, "das einer Antenne vergleichbar ist" (LIEB u. KNAUF, 1964). Zur Erregung der Außenglieder genügen nach BOUMAN (1952) zwei Photonen und

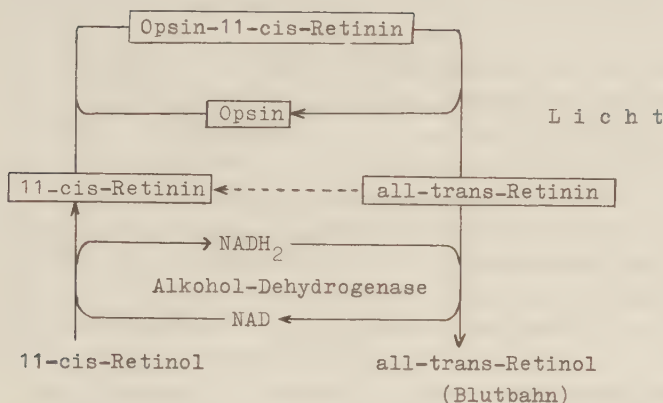
nach HECHT, SHLAER u. PIRENNE (1941-42) nur ein einziges Lichtquant, denn nach WALD, BROWN u. GIBBONS (1963) besteht die einzige Wirkung im Sehakt in der molekularen Veränderung des 11-cis-Retinins in die all-trans-Form. Diese Isomerisierung im Außenglied soll nur als Auslösemechanismus auf das mit Energie geladene Innenglied wirken. Die zahlreichen Mitochondrien im Innenglied sollen auch die Energie dazu liefern, das Augenglied in leicht erregbarem Zustand zu halten. Das gebildete all-trans-Retinin geht nur noch eine lockere Bindung mit dem Eiweiß ein, und somit zerfällt die Eiweiß-Retinin-Verbindung in ihre Bestandteile. Der Sehpurpur zerfällt also bei Belichtung in eine farblose Substanz, die sog. Leucoverbindung, wobei die Geschwindigkeit des Zerfalls die Größe der Erregung bestimmt (WALD, BROWN und GIBBONS, 1963).

6. Regeneration des Rhodopsins

Die Regeneration des Rhodopsins in der Dunkelheit erfolgt einmal durch die Reduktion des Retinins zum Retinol. Durch die Alkoholdehydrogenase, die in allen Zellen, so auch in den Zellen der Retina vorhanden ist, wird das all-trans-Retinin zur all-trans-Form des Retinols mit Hilfe von NADH_2 (1) hydriert. Danach erfolgt die Isomerisierung zum 11-cis-Retinol und Dehydrierung des Alkohols durch das gleiche Alkohol-Dehydrogenase-System zum 11-cis-Retinin. Das eigentlich zwischen Aldehyd- und Alkoholform des Vitamins bestehende Gleichgewicht wird durch das Abfangen des Aldehyds vom Opsin zum Kreislauf umgewandelt. Dadurch wird das Gleichgewicht ständig in Richtung der Rhodopsinbildung verschoben - die Rhodopsinkonzentration steigt, und die Stäbchen weisen ihre größte Empfindlichkeit auf. Dieser länger dauernde Prozeß spielt sich während der Dunkeladaptation ab.

Zum anderen scheint noch ein zweiter Weg der Regeneration des Rhodopsins möglich zu sein, nämlich daß durch die Einwirkung des Lichtes das all-trans-Retinin zum 11-cis-Retinin isomerisiert wird.

1) NADH_2 = Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid-reduziert - früher als Diphosphopyridin-nucleotid (DPNH_2) bezeichnet.



Schematische Darstellung des photochem. Umbaues in der Retina in Anlehnung an S. M. RAPOPORT "Medizinische Biochemie", S. 871, (1964)

Die Resynthese des Rhodopsins aus den Zerfallsprodukten bedarf der ständigen Zufuhr von Retinol (Vitamin A), da bei der Umwandlung dauernd Retinin verlorengelht. Wenn diese Substitution aus irgendeinem Grunde (Mangelernährung, Malabsorption, Leberschädigung, häufiges Erbrechen, Diät (SAUER, 1958) gestört ist, kommt es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts, was wiederum zu einer Störung des skotopischen Sehens führt, d.h. daß die Dunkeladaptation und damit das Nachtsehen gestört ist.

Denn schon im Papyrus Ebers (1600 a. Chr.), in einem chinesischen Buch über Augenkrankheiten aus der Zeit der Tang-Dynastie (1500 a. Chr.) als auch in griechischen Schriften aus der Zeit des Hippokrates (um 460 a. Chr.) wird über eine Erkrankung der Augen berichtet, die wir heute als Nachtblindheit bezeichnen, und als Heilmittel dagegen bereits der Genuß von Ochsenleber empfohlen. BIRNBACHER (1927) hat als erster auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen der Störung im Vitamin-A-Stoffwechsel und der Nachtblindheit hingewiesen. Für ein gestörtes Dämmerungssehen auf Grund eines verringerten Vitamin-A-Blutspiegels bei Magen-, Darm- und vor allem bei Lebererkrankungen prägte er die Bezeichnung "Mangelhemeralopie".

B. Vitamin A und seine Physiologie

1. Die Entdeckung des Vitamin A und seine Mangeler-scheinungen

Die Entdeckung des Wirkstoffes wird auf MC. COLLUM und DAVIS, OSBORNE und MENDEL im Jahre 1912 sowie auf die Arbeiten von STEPP (1909 u. 1911) zurückgeführt. Diese Forscher stellten fest, daß Fette bestimmte Stoffe enthalten, die für den menschlichen Körper unentbehrlich sind, und deren Mangel zu verschiedenen Krankheitsbildern führt. Der Mangel an dem "fettlöslichen Faktor A" führt zu Symptomen, die das gesamte Ektoderm betreffen, wobei die ersten Anzeichen beim Menschen in Lichtscheu, Nachtblindheit (Hemeralopie), vermindertem Dämmerungssehen sowie verzögerter DA (erhöhter Blendempfindlichkeit) bestehen. Weiter fortgeschrittene Phasen äußern sich in Glanzverlust der Bindehaut und Hornhaut (Xerophthalmie), Keratomalacie und dem Auftreten der Bitot'schen Flecken; das Gesichtsfeld für Farben, speziell für blau und gelb ist eingeschränkt (PILLAT, 1940).

Anfang 1947 gelang ISLER, HUBER, RONCO u. KOFLER, darauf CAWLEY und Mitarbeitern (1948) sowie ARENS u. VAN DORP (1947) die Vitamin-A-Synthese. Das Vitamin-A-Molekül besteht aus einem β -Iononring und einer Isoprenseitenkette. Neben dem Vitamin A, das tierischer Herkunft ist (Butter, Eigelb, Leber), fand man im Pflanzenreich das Carotin, das in allen grünen, gelben und roten Pflanzen besonders reichlich enthalten ist, und ein Provitamin darstellt, da der menschliche Körper zwei Moleküle Carotin zu einem Molekül Vitamin A umzubauen vermag.

2. Vitamin-A-Aufnahme

Die Aufnahme des Vitamin A ist eng mit den Nahrungsfetten verbunden. Eine besondere Rolle spielt die Galle (Bilirubin und Biliverdin), deren Fehlen im Darn zu einer hochgradigen Hemmung der Vitaminaufnahme führt, da die Emulgierung gestört ist. In den Darmzellen werden das aufgenommene und das hier aus Carotin gebildete (SEXTON, MEHL u. DEUEL JR., 1946) Retinol mit höheren Fettsäuren verestert. Über den Ductus thoracicus gelangt es ins Blut und von da in die Kupfferschen Sternzellen der Leber. FUJISHITA

(1957) weist darauf hin, daß die Speicherfähigkeit der Kupfferschen Sternzellen in engem Zusammenhang mit dem Vitamin-A-Stoffwechsel und somit auch mit der Rhodopsin-regeneration steht. Er konnte nachweisen, daß nach Aktivierung der Zellen durch Injektion einer Kohlepartikel-Suspension die skotopische Empfindlichkeit im DA-Verlauf zunahm. Durch eine spezifische Esterase wird das Retinol in den Kupfferschen Sternzellen verseift. Es entsteht die aktive Form des Vitamin A, der Vitamin-A-Alkohol, der in den Leberparenchymzellen gespeichert (MOORE, 1957; EULER, EULER u. KARRER, 1929) und von diesen ins Blut abgegeben wird. Im Blut findet sich also das Vitamin A in zwei Formen: einmal als Ester, zum andern als Alkohol (RIND, 1955; KNUDSON u. ROTHMANN, 1953).

Der tägliche Vitamin A-Bedarf des Menschen beträgt etwa 5000 I.E. gemäß einer Empfehlung des "Food and Nutrition Board of the National Research Council" der USA aus dem Jahre 1948 (HENNING, 1956). Bei längerem Überangebot kommt es zunächst zu einer Speicherung in der Leber, wo sich etwa 95 % (POPPER u. SCHAFFNER, 1961) der gesamten Vitamin A-Reserve des Menschen in den Zellkernen und Mitochondrien befinden. Wie POPPER feststellte, sind in 100 g Leber 75 µg Vitamin A enthalten. Dieser Speicher bietet die Gewähr dafür, daß immer Vitamin A an das Blut abgegeben wird, sobald der Vitamin A-Spiegel sinkt. Normal ernährte erwachsene Menschen verfügen über eine so große Reserve an Vitamin A in der Leber, daß erst Mangelercheinungen auftreten, wenn die Ernährung zwei Jahre vitaminarm war. Aus den Untersuchungen von HUME u. KREBS (1949) sowie BRENNER u. ROBERTS (1943) an Erwachsenen geht hervor, daß der Vitamin A-Spiegel sogar bei einer Vitamin A-freien Nahrung lange Monate hindurch normal bleiben kann, wenn die Depots ausreichend gefüllt sind.

3. Der normale Vitamin A-Spiegel

Die Untersuchungen am Menschen sind erschwert durch die sehr diffizile Bestimmung im Serum; aus ihr resultieren

zahlreiche divergente Angaben über den normalen Gehalt des Blutes an Vitamin A. Auch der Vergleich der Normalwerte untereinander wird durch die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden nicht vereinfacht.

HAIG u. PATEK (1942) geben den Normalwert des Serums mit 110-310 I.E./100 ccm an, wobei 1 I.E. Vitamin-A-Acetat 0,344 μ entspricht. WENDT (1935) gibt die Normalwerte von 64-192 I.E. an. Anhand von 2500 Vitamin-A-Blutspiegelbestimmungen bei Gesunden und einer Anzahl von Kranken kommen MEX, MICHEL u. MUTH (1957) zu einem Mittelwert von 202 ± 16 I.E./100 ccm Serum. Diese Werte stimmen im wesentlichen auch mit denjenigen von RIECHERT u. KÖRNER (1959) sowie LAHIRI u. SCANDRETT (1953, 1954) gut überein, die den Normalbereich allerdings etwas weiter, und zwar von 150-280 I.E./100 ccm Serum ziehen.

a. Einige Bestimmungsmethoden

aa. Die colorimetrische Vitamin-A-Bestimmung

Die bekannteste colorimetrische Vitamin-A-Bestimmungsmethode ist die Antimon(III)chloridmethode nach CARR-PRICE (1926). Sie beruht auf der Messung bei 620 μ der mit Antimon(III)chlorid in Chloroform erhaltenen Blaufärbung. Nach der Verseifung des Untersuchungsmaterials mit alkoholischer Kalilauge wird das Vitamin A mehrfach mit peroxydfreiem Äther oder Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Äther- bzw. Petrolätherauszüge werden mit Wasser gewaschen. Bei Verwendung von Äther wird die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der Äther bzw. der Petroläther wird schließlich abdestilliert, wobei die letzten 5 ml im Vakuum oder im Stickstoffstrom abgedampft werden.

Der Abdampfrückstand wird sofort in wasser- und alkoholfreiem Chloroform gelöst und in die Küvette eines Photometers gegeben. Nun wird die Antimon(III)chlorid-Lösung hinzugegeben, während eine zweite Person die Extinction sofort bei 620 μ abliest. Die Ablesung muß spätestens nach 8 sec. beendet sein, weil die Farbtintensität sofort nachläßt.

bb. Die colorimetrische (photometrische) Vitamin-A-Bestimmung mit aktiviertem α -Dichlorhydrin nach SOBEL u. WERBIN (1945) beruht darauf, daß Vitamin A und seine Ester mit aktiviertem Glycerindichlorhydrin, das durch Destillation des Glycerindichlorhydrins (α -Dichlorhydrin) in Gegenwart von Antimon(III)chlorid im Vakuum erhalten wird, eine blaube Färbung ergeben, die in eine relativ beständige Violettfärbung übergeht. Die Extinction wird bei einer Wellenlänge von 555 μ in einem geeigneten Photometer gemessen.

cc. Vitamin A (als Alkohol) gibt in wasserfreiem Benzol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure ein Molekül Wasser ab und geht in das Anhydrovitamin A über. Dieser stark ungesättigte Kohlenwasserstoff zeigt ein charakteristisches Absorptionsspektrum, das sich von dem des Vitamins A deutlich unterscheidet. BUDOWSKI u. BONDI (1957) haben nachgewiesen, daß die auf dieser Reaktion beruhende Bestimmungsmethode - durch Messung der Extinktionszunahme bei 399 m μ nach der Dehydratisierung - spezifischer ist als die spektralphotometrische Bestimmung und auch als die photometrischen Methoden nach CARR-PRICE und SOBEL-WERBIN.

b. Unsere Vitamin-A-Bestimmungsmethode

Die oben genannten Methoden sind alle mit einem großen Aufwand an technischer Ausrüstung und Reagentien und somit mit großem Kostenaufwand verbunden.

Da es uns aus räumlichen und anderen Gründen nicht möglich war, einen Laborplatz zur Durchführung einer dieser Methoden an unserer Klinik einzurichten, versuchten wir, den Vitamin-A-Serumgehalt bei unseren Patienten im klinischen Labor der Medizinischen Klinik mit einer Bestimmungsmethode zu ermitteln, die beim Vitamin-A-Belastungstest zur Feststellung von Resorptionsstörungen dient. Wie sich aber herausstellte, ist diese Methode nur zur Erfassung größerer Vitamin-A-Mengen im Serum geeignet, wie sie nach oraler Verabreichung einer größeren Testmenge (12.000 I.E. Vitamin-A-Acetat/kg Körpergewicht) vorkommen, wenn die Resorption nicht gestört ist.

Diese Methodik entnahmen wir dem Buch "Microtechniques of Clinical Biochemistry" (1961).

Ansatz: 1,0 ml Serum
 + 1,0 ml alkohol. KOH, 1 N
 + 2,0 ml Heptan

werden im Schliffzentrifugenglas 20 min. geschüttelt, um das Vitamin A zu extrahieren. Kurz - ca. 3 min/3000 UpM - zentrifugieren; der überstehende Heptanextrakt wird abpipettiert und zur Messung benutzt.

Messung:

Die Registrierung des Spektrums erfolgt mit dem Spektralphotometer von Zeiß zwischen 600 und 250 m μ . Der Heptanextrakt wird in die Quarzküvette ($\phi=0,5$ cm) eingefüllt und mit einem kleinen Glasdeckel sehr gut verschlossen, um den Flüssigkeitsverlust möglichst gering zu halten.

1. Registrierung vor UV-Bestrahlung=Extinktion A
Nach dieser Registrierung wird die Küvette mit dem Heptanextrakt 7-8 min. mit einer UV-Lampe bestrahlt, um das Vitamin A zu zerstören.

1. Registrierung nach UV-Bestrahlung=Extinktion B

Berechnung:

Die Berechnung für den Vitamin-A-Gehalt erfolgt bei der Wellenlänge von 325 mμ

$$\frac{\text{Extinktion A bei } 325 \text{ m}\mu - \text{Ext. B bei } 326 \text{ m}\mu}{0,182} \cdot 100$$

= Vitamin A in 100 ml Heptanextrakt
x 2 (Das Serum wurde 1:2 verdünnt)

= Vitamin A in 100 ccm Serum

= %

(0,3 γ Vitamin-A-Alkohol entspricht 1 I.E.)

4. Der gestörte Vitamin-A-Haushalt

Wie oben erwähnt, führen verschiedene Erkrankungen zu einem verminderten Vitamin-A-Blutspiegel. Besondere Bedeutung maß BIRNBACHER (1927) dem Leberstoffwechsel bei. Bei Hepatitis fanden HARRIS u. MOORE (1947) einen verminderten Vitamin-A-Spiegel im Serum. Wie sie an drei Patienten post mortem feststellten, ist ein geringer Serumspiegel allerdings nicht mit einer Verarmung der Leber an Vitamin A identisch.

Die Ursache eines verringerten Vitamin-A-Spiegels bei einer Hepatopathie sahen HARRIS u. MOORE 1. in einer gestörten Abgabe vorhandener Lebevorräte, 2. in einer gestörten Speicherfähigkeit für Vitamin A und 3. in einer gestörten Resorption aus dem Darm.

Zu einer hochgradigen Störung des Vitamin-A-Gehaltes führt die Leberzirrhose (DITHLEFSEN u. STOA, 1954), wobei es zu einem progredienten Umbau der gesamten Leberarchitektur kommt, der gekennzeichnet ist durch einen Komplex von drei pathogenetisch verschiedenen Faktoren. Das sind 1. ein herdförmiger Leberzellenuntergang (Nekrosen), 2. eine chronische proliferierende Entzündung mit Bindegewebsneubildung und 3. eine knötchenförmige Regeneration. Die Ätiologie der Leberzirrhose ist sehr unterschiedlich, so daß auch das makroskopische und mikroskopische Bild sehr wechselhaft ist.

5. Dunkeladaptation bei Leberzirrhose

Die Untersuchungen, Beziehungen zwischen Leberfunktion, Vitamin-A-Haushalt und Dunkeladaptation aufzustellen, sind sehr zahlreich. ZAFFKE (1939) schlug die DA-Prüfung als diagnostische Hilfe vor, da er auf Grund seiner Untersuchungen bei verschiedenen Lebererkrankungen unterschiedliche DA-Verläufe beobachtet hatte. Pathologische DA-Kurven erhielten auch PATEK u. HAIG (1939), PIES u. WENDT (1940) sowie NYLUND (1944) bei leberkranken Patienten. KLAES u. RIEGEL (1950) betrachten die Untersuchung mit dem Nyktometer nach COMBERG als brauchbaren Gradmesser für eine Leberschädigung. RITTER (1963) untersuchte die DA bei magenresezierten Patienten, bei denen ein Vitamin-A-Mangel als Folge ihres "Mangelresorptions-Syndroms" (RITTER) vorlag. In den ersten 10 Minuten verlief die DA-Kurve der magenresezierten Patienten normal wie bei den gesunden Vergleichspersonen. Nach 15 min. bestand nur ein geringer Unterschied, der bis zur 40. min. immer deutlicher wurde und sich in einer heraufgesetzten Endschwelle der DA äußerte.

Neuere Untersuchungen der DA-Fähigkeit bei verschiedenen Lebererkrankungen führten STRAUB u. SCHMIDT (1966) durch. Die subjektive DA-Prüfung mit dem Adaptometer nach GOLDMANN-WEEKERS ergab, daß bei akuter Hepatitis die Werte kaum von der Normalkurve abwichen. Bei einer zweiten Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt wurde eine Besserung in der Dunkelanpassung festgestellt. Ebenfalls war in der Zeit seit der 1. Untersuchung eine Besserung der internistischen und Laborbefunde eingetreten. Bei der chronischen Hepatitis waren die DA-Kurven der 1. und 2. Untersuchung fast deckungsgleich. Bei dieser Patienten-Gruppe ließ sich eine klare Übereinstimmung zwischen dem klinischen Befund, den Laborwerten und der Verminderung der DA nicht erkennen.

Bei den Leberzirrhose-Patienten zeigte sich eine deutlich verminderte DA-Fähigkeit. Die Endschwelle lag höher als bei den gesunden Vergleichspersonen. Die Wiederholungs-

untersuchung zeigte schlechtere bzw. gleichbleibende Resultate. Bei letzteren war eine Verschlechterung der klinischen und Laborwerte nicht nachweisbar. Das "Normalband" der DA zeigte bei Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis sowie Leberzirrhose eine deutlich größere Streubreite als bei Gesunden.

C. Vorbemerkungen zur Elektroretinographie

1. Das Ruhepotential

Eine wesentliche Erscheinung der lebenden Zelle ist die Potentialdifferenz an der Zellmembran zwischen dem äußeren und inneren Milieu, das sogenannte Membran- oder Ruhepotential. Mit einer intra- und extrazellulären Mikroelektrode läßt sich feststellen, daß die Außenfläche der Zellmembran eine positive und die Innenfläche eine negative Ladung aufweist. Die Ursache der Potentialdifferenz ist die unterschiedliche Ionenverteilung. Im Ruhestand befinden sich in der Zelle vorwiegend K^+ -Ionen, in der umgebenden Flüssigkeit dagegen Na^+ -Ionen. Die Konzentrationsunterschiede betragen das zehn- bis vierzigfache. Bedingt ist die unterschiedliche Ionenverteilung 1.) durch die unterschiedliche Ionendurchlässigkeit der Membran, denn im Ruhezustand können fast nur K^+ -Ionen die Membran passieren. 2.) durch einen aktiven, energiefordernden Prozeß, die sogenannte Na-K-Pumpe, die den ständig bestehenden Konzentrationsunterschied aufrecht erhält, indem sie Na^+ -Ionen nach außen und K^+ -Ionen nach innen "pumpt".

Im Ruhezustand ist die Membran fast nur für K^+ -Ionen durchlässig, die wegen des bestehenden Konzentrationsgefälles nach außen diffundieren. Das Ruhepotential ist deshalb hauptsächlich ein K^+ -Diffusionspotential, das 70-80 mV beträgt.

Wenn im folgenden von Ruhepotential gesprochen wird, so ist die Gesamtheit des bioelektrischen Potentials, das am Bulbus des Auges besteht, das sich auf Adaptation hin ändert und das mit EEG-Elektroden abgeleitet und registriert werden kann, gemeint.

Bei Belichtung der Retina ändert sich das Ruhepotential in charakteristischer Weise - das Actionspotential = ERG. Das ERG ist ein Summenpotential, das sich aus mehreren Einzelpotentialen zusammensetzt. Bei mittlerer Reizintensität besteht das normale menschliche ERG aus einer einfachen positiven Schwankung (b-Welle), die wegen ihrer Abhängigkeit vom Adaptationszustand als Ausdruck der Stäbchenfunktion gilt (KARPE u. TANSLEY, 1948). Bei hoher Reizintensität treten eine initiale negative Schwankung (a-Welle) und eine schnelle positive Schwankung (x-Welle) hinzu.

2. Dunkeladaptation im ERG

Dank der Elektroretinographie ist es heute möglich, die Adaptationsfähigkeit des Auges objektiv darzustellen, was besonders für die Untersuchung von Kindern, aber auch beispielsweise bei Simulanten eine Bereicherung darstellt. Da wir jedoch mit der Elektroretinographie nur die Reaktionen der Retina - die bioelektrischen Potentiale - vom Auge ableiten, sind dieser Untersuchungsmethode Grenzen gesetzt. STRAUB (1961) konnte z.B. bei Augen, die durch ein Sehnervenleiden erblindet waren, eine Vergrößerung der b-Wellenamplitude im DA-Verlauf feststellen. Denn bei absteigenden Opticusatrophien erhalten wir ein völlig normales ERG, da eine Erkrankung, die zentralwärts der Retina liegt, nicht vom ERG erfaßt wird. Doch andererseits ist eine pathologisch veränderte elektroretinographische DA-Kurve ein Beweis für eine gestörte DA.

a. Untersuchung der a-Welle

Wie COOPER, CREED u. GRANIT (1933) und KARPE (1945) bei ihren Untersuchungen der a-Welle am Menschen fanden, nimmt diese im Verlauf der DA an Größe ab. Zu anderen Ergebnissen kamen BEST (1955) sowie ARMINGTON, JOHNSON u. RIGGS (1952), die ein Ansteigen der a-Wellenamplitude während der DA fanden. SCHUBERT u. BORNSCHEIN (1952) konnten die a-Welle nur bei hohen Reizintensitäten feststellen. Mit schwachen Lichtblitzen war sie jedoch nicht darstellbar.

b. Untersuchung der b-Welle

Die fortschreitende DA spiegelt sich im normalen ERG in einer Größenzunahme der b-Wellen-Amplitude wider. KARPE u. TANSLEY (1948) beobachteten ein ständiges Anwachsen der b-Welle, indem sie die Retina in bestimmten Zeitabständen mit einer konstanten Lichtintensität reizten. BORNSCHEIN (1953), SCHUBERT u. BORNSCHEIN (1952), ARMITON, JOHNSON u. RIGGS (1952), BEST (1955) sowie MÜLLER-LIMMROTH u. JÜNEMANN (1963) gelangten bei ihren Untersuchungen der b-Welle zu gleichen Ergebnissen. Die Kurve der b-Wellenmaxima verglichen KARPE u. TANSLEY (1948) mit den subjektiven DA-Kurven der herkömmlichen Adaptometer (Engelking, Goldmann-Weekers). Unter bestimmten Bedingungen ließen sich Parallelen zwischen beiden Kurven feststellen, denn der Adaptationsverlauf der b-Welle im ERG zeigt zwischen der 3. und 8. min. ebenfalls einen deutlichen KOHLRAUSCH'schen Knick, der den Übergang vom Zapfen- zum Stäbchensehen kennzeichnet.

3. Tierversuche zum ERG

Bei Versuchen an isolierten Froschbulbi kamen MÜLLER-LIMMROTH u. JÜNEMANN (1963) zu ähnlichen Ergebnissen wie KARPE (1945), KARPE u. TANSLEY (1948); BORNSCHEIN (1953), sowie SCHUBERT u. BORNSCHEIN (1952) beim Menschen. Zu Beginn des Versuches stellten sie ein Größerwerden der a-Welle fest, deren Amplitude jedoch im Verlauf der DA immer kleiner wurde. Die b-Welle nahm dagegen auch hier mit fortschreitender DA an Höhe zu.

4. Das ERG bei Vitamin-A-Mangel

Ein Vitamin-A-Mangel zeigt sich im ERG in einer verkleinerten b-Welle. Wie GRANIT (1947) meint, "stehen große b-Wellen mit hoher Sehpurpurkonzentration im Zusammenhang, während andererseits schon geringe Konzentrationsverminderungen genügen, um die b-Welle exzessiv zu verkleinern". Nach MÜLLER-LIMMROTH (1959) - im Gegensatz zu WULFF (1943) - kann jedoch die b-Welle nicht Ausdruck der jeweiligen Sehstoffkonzentration sein, da noch andere Komponenten an ihrer Bildung beteiligt sind.

a. Vitamin-A-Mangel im Tierversuch

Bei Versuchen mit Ratten, die einen Vitamin-A-Mangel aufwiesen, stellte TANSLEY (1931) fest, daß die Amplitude der b-Welle im Verlauf der DA wohl zunimmt, daß sie aber niedriger liegt als bei normal ernährten Versuchstieren. An Vitamin-A-frei ernährten Ratten untersuchte DOWLING (1961) den Rhodopsingehalt der Retina mit Hilfe der Elektoretinographie. Er machte die Beobachtung, daß nach einer gewissen Zeit Vitam-A-freier Ernährung zunächst die Vitamin-A-Vorräte der Leber schwanden, danach der Vitamin-A-Blutspiegel sich senkte und schließlich der Rhodopsingehalt der Retina abnahm. Um mit zunehmendem Abfall des Serum-Vitamin-Blutspiegels noch ein ERG ableiten zu können, waren immer größere Lichtreize nötig. Wollte er auch noch die a-Welle im ERG darstellen, so war ein noch stärkerer Lichtreiz nötig als für die b-Welle. DODT u. ECHTE (1961) stellten bei Ratten mit Vitamin-A-Mangel eine Abnahme der Amplitude von a-, b- und c-Welle im ERG fest.

b. Das ERG des Menschen bei Vitamin-A-Mangel

Die erste elektoretinographische Untersuchung eines Falles von Mangelhemeralopie führten BORNSCHEIN u. VUKOVICH (1953) durch. Wie sie feststellten, war das ERG bis zur Verwendung der höchsten Reizintensität von 14×10^4 asb vollkommen ausgelöscht. Nach einer Therapie mit Vitamin A trat eine qualitative Normalisierung des ERG ein, indem a-, x- und b-Welle nachweisbar waren. Die Amplitude erreichte jedoch nicht die Höhe normaler Versuchspersonen. Das Maximum der b-Welle betrug nach der Therapie 0,15 mV, bei den parallel untersuchten normalen Vpn. hingegen 0,35 mV. In der DA-Kurve zeigte sich sowohl im Zapfen- wie auch im Stäbchenteil eine deutliche Schwellenerhöhung. Der Empfindlichkeitsverlust gegenüber der Norm betrug im Bereich der Endschwelle 3,54 log Einheiten. Nach der Vitamin-A-Behandlung trat eine weitgehende Normalisierung im Verlauf der DA-Kurve ein, wobei die Endschwelle nur noch 0,54 log Einheiten über dem Mittelwert lag. Im Gegensatz zur angeborenen Hemeralopie beschränkt sich die Störung bei der erworbenen Hemeralopie nicht auf

die Stäbchenfunktion allein (HESS, 1909). Bei Vitamin-A-Mangel verhält sich die Schwellenerhöhung für Zapfen und Stäbchen etwa wie 1:2 (ausgedrückt in log Einheiten), wobei für alle Teile der DA-Kurve eine lineare Regression zwischen Schwellenerhöhung und Dauer des Vitamin-A-Entzugs besteht (WALD, JEGHERS u. ARMINIO, 1938).

An Untersuchungen von 36 Erwachsenen und 27 Kindern mit Xerose registrierte DHANDA (1955) eine normale b-Welle, solange der Vitamin-A-Spiegel im Serum nicht unter einen bestimmten Wert, den er mit 20 I.E./100 ccm angibt, abfällt. Den Normalwert gibt DHANDA mit 150 I.E. Vitamin A pro 100 ccm Serum an. Er fand ein ausgelöschtes ERG, sobald eine Nachtblindheit auftrat und der Vitamin-A-Spiegel weiter abfiel. Nach erfolgter Vitamin-A-Therapie war ebenfalls ein Ansteigen der Potentiale im ERG zu verzeichnen. Weiterhin stellte DHANDA fest, daß die Amplitude der b-Welle nicht synchron mit dem abnehmenden Vitamin-A-Spiegel kleiner wurde, sondern daß sie plötzlich abfiel. Hieraus schloß er, daß das ERG kein Hinweis auf einen subklinischen Vitamin-A-Mangel sein könne. Eine Normalisierung des ERG bei Mangelhemeralopie nach Vitamin-A-Therapie fand auch BOUNDS (1953, 1955).

c. Das ERG bei Leberkrankheiten

Infolge des erniedrigten Vitamin-A-Serumspiegels bei Hepatopathien, besonders bei Leberzirrhose, ist zu erwarten, daß auch die objektive, durch ERG ermittelte DA-Kurve Abweichungen von der Normalkurve Gesunder aufweist. Wie STRAUB u. SCHMIDT (1966) feststellen konnten, zeigt die a-Welle bei Leberzirrhosepatienten im Verlauf der DA keine ausgeprägte Zunahme in ihrer Amplitudenhöhe. Es war eher eine geringe Abnahme im DA-Verlauf zu verzeichnen. Die Amplituden lagen niedriger als bei gesunden Vergleichspersonen. Die Amplitude der b-Welle nahm im Verlauf der DA zu. Die Kurve läuft etwa parallel zu der Gesunder, liegt aber 25-30 μ V unter der Normalkurve. Die niedrigsten

P o t e n t i a l e d e r b - W e l l e w u r d e n
b e i d e n s c h w e r s t e n Z i r r h o s e n
g e f u n d e n . J e d o c h l i e ß s i c h z w i -
s c h e n d e r S c h w e r e d e r L e b e r z i r -
r h o s e e i n e r s e i t s u n d d e r g e s t ö r -
t e n D u n k e l a n p a s s u n g a n d e r e r -
s e i t s k e i n e e i n d e u t i g e K o r r e l a -
t i o n n a c h w e i s e n . D e r K o h l r a u s c h ' s c h e K n i c k
w a r n u r s e l t e n , u n d d a n n n u r v e r z ö g e r t n a c h w e i s b a r . D i e
U r s a c h e f ü r d a s F e h l e n o d e r v e r z ö g e r t e A u f t r e t e n d e s
K o h l r a u s c h ' s c h e n K n i c k s b e i L e b e r z i r r h o s e - P a t i e n t e n
s e h e n S T R A U B u . S C H M I D T i n e i n e r B e e i n t r ä c h t i g u n g d e s
S t ä b c h e n a p p a r a t e s i n f o l g e V i t a m i n - A - M a n g e l s .

D. Fragestellung

In dieser Arbeit wird anhand des ERG bei einer Anzahl von Patienten mit Leberzirrhose und einigen Patienten mit Mangelernährung untersucht, inwieweit eine Änderung der Dunkeladaptation nach Verabfolgung von Vitamin A erfolgt.

Weiterhin interessiert uns, ob ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Leberzirrhose, dem Serum-Vitamin-A-Spiegel und der gestörten Dunkeladaptation besteht. Zum Vergleich wird gleichzeitig eine Gruppe normaler Versuchspersonen untersucht.

II. Methodik

1. Zusammensetzung der Versuchspersonen (Vpn)

Die Untersuchungen wurden an 28 Patienten durchgeführt, von denen 25 an einer Leberzirrhose erkrankt waren und 3 an einer Ernährungsstörung litten. Alle Patienten befanden sich in der hiesigen Medizinischen Universitäts-Klinik in stationärer Behandlung. Die Diagnose Leberzirrhose war in der Mehrheit der Fälle durch laparoskopischen und histologischen Befund gesichert. Erste Nachuntersuchung wurde bei 24 Zirrhose-Patienten durchgeführt. Ein Pat. befand sich am vorgesehenen Zeitpunkt der Untersuchung im Coma hepaticum. Die Kontrolluntersuchung erfolgte an 19 Pat. 6 Pat. folgten der Einbestellung nicht.

Es handelte sich um 14 männliche und 11 weibliche Patienten mit Leberzirrhose. Ihr Alter lag bei 19 zwischen 34 und 65 und bei 6 Patienten zwischen 66 und 71 Jahre. Die Mangelernährung bestand bei 3 weiblichen Patienten im Alter von 17, 25 und 69 Jahren.

Pathologische Fundusveränderungen lagen bis auf einen Fall von Retinopathia diabetica bei den Vpn. nicht vor. Die Refraktionsanomalien gingen nur bei einer Vpn über + 3,0 dptr. hinaus.

Zur Feststellung der Streubreite der Adaptationskurven wurden 10 gesunde Vpn. untersucht. Das Alter lag bei 6 Vpn. zwischen 20 und 35 und bei 4 Vpn. zwischen 40 und 65 Jahren.

Um eine größere Genauigkeit bei der statistischen Berechnung zu erreichen, werden die Untersuchungsergebnisse der 25 normalen Vpn., bei denen jeweils ein Auge mit der gleichen Apparatur und unter gleichen Bedingungen untersucht wurde, aus der Dissertation von MOMBORG (1966) mit verwertet, so daß über 45 gesunde Augen von 35 normalen Vpn. berichtet werden kann.

Sämtliche Versuche wurden jeweils an beiden Augen gleichzeitig durchgeführt. Die Untersuchungen in der Zeit von September 1966 bis Juni 1967 wurden sowohl vormittags als auch nachmittags vorgenommen. Tageszeitliche Unterschiede wurden bei der Versuchsauswertung nicht berücksichtigt, da von STUDNITZ (1947) im Gegensatz zu SPIVEY u. PEARLMAN (1963) nachgewiesen hat, daß praktisch keine Unterschiede bei DA-Kurven bestehen, die mit einem Adaptometer an drei aufeinanderfolgenden Tagen um 12⁰⁰, 15⁰⁰ und 18⁰⁰ Uhr registriert wurden.

2. Untersuchungsgang

Zunächst wurde der Visus bestimmt. Mit einigen Tropfen Mydriaticum "Roche" wurde den Vpn. die Pupille maximal erweitert. Daran schloß sich eine DA von 5 min. an. Während dieser Zeit saß die Vpn. nicht im vollständig verdunkelten Raum, denn zur Erreichung eines optimalen

Dunkelsehens ist eine gewisse Mindestbeleuchtung nötig (SCHÖBER, 1957). Auf die DA folgte eine Helladaptation (HA) von 10 min. Während dieser Zeit blickten die Vpn. auf eine etwa 2 m entfernt aufgehängte weiße Leinwand, die von einer 500-Watt-Lampe angestrahlt wurde. Im Bereich der Vpn-Augen betrug das reflektierte Licht 170 Lux. Während der HA wurden die Augen mehrere Male mit einigen Tropfen einer 0,4 %igen Novesine-Wander-Lösung anaesthetisiert. Die Elektroden-Haftscheiben werden in den letzten 2 min. der HA eingelegt. Zur Ausschaltung niederfrequenter Störungen lagen die Vpn. geerdet in einem Faraday'schen Käfig.

Nun folgte der eigentliche DA-Versuch. In den ersten 4 min. wurden die Augen alle 30 sec., bis zur 10. min. jede Minute und bis zur 30. min. alle 2 Minuten mit einem Lichtblitz von 8 msec.¹ Dauer gereizt, dessen Pupillenlichtstärke $6,26 \times 10^{-1}$ troland und dessen retinale Beleuchtungsstärke $1,225 \times 10^{-8}$ lm/mm² betrug.

Nach der ersten elektroretinographischen DA-Prüfung bestimmten wir den Vitamin-A-Gehalt im Nüchternblut nach der oben genannten Methode. Dann bekamen die Patienten in Abständen von 5 Tagen 3 mal 300000 I.E. Arovit intramuskulär injiziert. 15 Tage nach der 1. Injektion erfolgte die Nachuntersuchung und nochmalige Vitamin-A-Bestimmung im Serum.

Die 3. DA-Prüfung erfolgte frühestens 4 Wochen nach der 1. Untersuchung. Dieser Zeitpunkt ließ sich zeitlich nicht genau festlegen bei allen Patienten, da sie meistens schon aus der stationären Behandlung entlassen waren und einbestellt werden mußten.

3. Photometrie

Für die Messung der Leuchtdichte des für unsere Untersuchung verwandten Reizlichtes benutzten wir das S.E.I.-Exposure-Photometer der Firma SALFORD ELECTRICAL INSTRUMENTS-ILFORD, das eine direkte Messung der Leuchtdichte in log footlambert und der einfallenden Beleuchtungsstärke in footcandela erlaubt.

Das Gerät basiert auf dem DUNN- und PLANTschen Lichtmeßgerät, das 1945 beschrieben worden war. Die Haupteigenschaft des Gerätes liegt in der Möglichkeit, genaue Messungen in einem sehr großen Bereich durchzuführen. Das Instrument besitzt eine eigene Vergleichslampe, die eine innere Vergleichsfläche mit einem festgelegten Helligkeitsniveau beleuchtet, eine Photozelle und ein Mikroampèremeter.

Das Reizlicht wurde von der letzten Linse auf einer weißen Scheibe gemessen.

$$3,426 \text{ cd/m}^2 = 1 \text{ footlambert.}$$

$$\begin{aligned}\text{Bei Filter } 1,5 &= 0,3 \text{ log footlambert.} \\ &= 0,3 + 0,536 = \text{log cd/m}^2. \\ &= 0,836 \text{ log cd/m}^2.\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Bei Filter } 3,0 &= 0,836 - 1,5. \\ &= - 0,664. \\ &= 0,336 - 1 \text{ log cd/m}^2. \\ &= 2,162 \times 10^{-1} \text{ cd/m}^2.\end{aligned}$$

Bei Messung hinter der Haftschaalenlinse

$$\begin{aligned}\text{Filter } 1,2 &= 0,5 \text{ log footlambert.} \\ &= 1,036 \text{ log cd/m}^2.\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Filter } 3,0 &= - 0,964 \text{ log cd/m}^2. \\ &= 0,036 - 1 \text{ log cd/m}^2. \\ &= 1,1 \times 10^{-1} \text{ cd/m}^2.\end{aligned}$$

Die Pupillenlichtstärke ist:

$$I_p = L \times t_p \times 0,92$$

I_p = Lichtstärke in der Pupille in troland.

L = Leuchtdichte in cd/m^2 .

t_p = Pupillenfläche in $\text{mm}^2 = r^2 \pi$ ($r = 1 \text{ mm}$).

0,92 = Absorption der Haftschalenlinse.

$$\begin{aligned} I_p &= 2,162 \times 10^{-1} \times 1^2 \times 3,14 \times 0,92. \\ &= 2,162 \times 3,14 \times 9,2 \times 10^{-2}. \end{aligned}$$

0,336

0,497

0,964

1,797

$$= 6,26 \times 10^{-1} \text{ troland.}$$

Die retinale Beleuchtungsstärke ist:

$$E_{\text{ret.}} = D^2 \times B \times S \times$$

E = retinale Beleuchtung in lm/m^2 .

D = Brechkraft in cm (Mensch = 0,60).

B = Leuchtdichte der Lichtquelle in cd/m^2 .

S = Pupillenfläche in cm^2 ($R = 0,1 \text{ cm}$).

= Transmission der brechenden Medien (0,5).

$$\begin{aligned} E_{\text{ret.}} &= 0,60^2 \times 2,162 \times 10^{-1} \times 0,1^2 \times 3,14 \\ &= 3,6 \times 2,162 \times 3,14 \times 5 \times 10^{-4} \\ &= 1,225 \times 10^{-2} \text{ lm/m}^2 \\ &= 1,225 \times 10^{-8} \text{ lm/mm}^2 \end{aligned}$$

4. Apparatur

a. Die Haftschalen

Wir verwendeten die Haftschalen von PAPST u. ECHTE (siehe Abb. 1, S. 18). Diese Haftschale besteht aus einem Plexiglaskörper mit einer Sammellinse von 100 dptr, die zur bestmöglichen Ausleuchtung der Retina dient. Die differente Elektrode, die aus einer kleinen Silberplatte besteht, liegt zentral der Cornea direkt auf. Peripher von ihr befindet sich die ebenfalls aus Silber bestehende ringförmige, indifferente Elektrode, die mit den Lidern Kontakt hat. Um die Haftschale optimal an der Cornea fixieren zu können, ist an der Haftschale noch eine Saugvorrichtung mit Saugballon angebracht. Die abgeleiteten Potentiale werden über Verstärker zu einem Kathodenstrahloszillographen geleitet.

b. Lichtreizgerät

Als Reizapparat diente das Lichtreizgerät HALSTRUP für augenphysiologische Untersuchungen. Das Gerät besteht aus einer schweren optischen Bank, auf der ein lichtdichtes Gehäuse montiert ist, in dem sich eine Xenonhochdrucklampe XBO 1001 befindet. Die XBO 1001 hat 900 W, einen Nutzregelbereich von 30-50 A und wird mit 36 A betrieben. Seitlich im Gehäuse sind zwei Oberflächenspiegel angebracht. Die Kühlung des Lampengehäuses bzw. der Spiegel erfolgt durch einen Ventilator. Im Ausgang des Gehäuses befinden sich für jeden Kanal je ein Kondensor, davor eine Scheibe mit mehreren Pupillen. Auf der optischen Bank ist zuerst ein Photoverschluß Cassar 1:3,5, Brennweite 50 mm, mit Verschluß für Dauer- und Momentauslösung montiert. Daran schließt sich ein Wärmefilter für die langwelligen Strahlen an. Weiter befindet sich im Lichtstrahl eine schräggestellte Glasplatte, die Licht auf eine Gasphotozelle zur Reizmarkierung wirft. Diese ist mit den entsprechenden Eingängen des Kathodenstrahloszillographen verbunden. Dann folgt eine Kassette mit Graufiltern (Bausch und Lomb, New York). Eine zusätzliche Bündelung des Lichtes wird mit einer +2,0 dptr.-Linse durchgeführt. Das Licht wird auf das Patientenauge mit einem Oberflächenspiegel gelenkt.

c. Vorverstärkung

Die Vorverstärkung wird mit dem Tektronix "Type 122-Low-Level-Preamplifier" durchgeführt. Das Gerät wird mit dem Netzgerät Type 125 "Power Supply for Type 122 Preamplifier" betrieben. Der Eingangswiderstand beträgt bei Differentialschaltung 20 Megohm, parallel dazu 50 Picofarad. Es handelt sich um einen Differentialverstärker mit 3 Verstärkerstufen, die ac gekoppelt sind und eine Verstärkung von 100mal oder 1 000mal ermöglichen. Der Vorverstärker hat eine Bandbreite von 0,2 Hertz bis 40 Kilohertz, wobei bei den Untersuchungen jedoch nur eine Bandbreite von 0,2 Hz bis 10 kHz benutzt wurde.



Abb. 1 : Haftschale nach PAPST und ECHTE, bestehend aus einer 100 dptr. Sammellinse, der differentiellen Elektrode innen in der Mitte und der indifferenten Elektrode, die sich außen befindet.

d. Hauptverstärkung

Zur Hauptverstärkung dient der Tektronix vom Typ 3 A 72 Dual-Trace Amplifier. Die Potentiale werden dann auf den Eingang des 3 A 72 gegeben. Es ist ein Elektronenschalter, der 1 Strahl des Typ 565 Oscilloscope auf 2 Strahlen schaltet. Auf einen Kanal wird die Reizmarkierung von einer Gasphotozelle gegeben, auf den anderen kommt das ERG. Bei der ac-Schaltung wird ein Kondensator eingeschaltet, der die untere Frequenz auf 2 Hertz heraufsetzt. Insgesamt besteht dann eine Bandbreite von 2 Hertz bis 10 Kilohertz. Die Potentiale steuern die Y-Platten der Kathodenstrahl-Oscillographen-Röhre des Tektronix, Type 565, aus. Eine 2. gleiche Einheit wird für das 2. Auge benutzt, die den 2. Kanal des 565 aussteuert.

e. Registrierung

Registriert wird bei abgestelltem Kipp mit einer Robot-Kamera. Die Transportgeschwindigkeit des kontinuierlich durchgezogenen Papierfilms beträgt 4 cm/sec. Außerhalb der Perforation wird mit einer Glimmlampe eine Zeitmarkierung aufgetragen.

Die Registrierung von Lidschlägen, die Begleitsymptome darstellen, läßt sich nicht vermeiden. Aber nur in seltenen Fällen wird dadurch eine genaue Auswertung der Kurven unmöglich. Einige Male wurden Wechselströme, wahrscheinlich durch nicht geerdete Geräte im Hause, mitregistriert. Sie verbreiterten lediglich die Grundlinie, machten aber eine genaue Ausmessung nicht unmöglich.

4. Ausmessung

Die Amplituden der einzelnen ERG-Wellen werden gemessen und entsprechend der Verstärkung in Mikrovolt (μV) umgerechnet.

Als Amplitude der a-Welle wird die Senkrechte von der isoelektrischen Linie bis zum Fußpunkt des Ausschlages nach unten gemessen (STRAUB, 1960). Die Amplitude der b-Welle erhält man durch Ausmessen der Senkrechten zwischen der isoelektrischen Linie und dem höchsten Punkt der positiven Erhebung.

5. Statistische Berechnung

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgt nach den in den "Documenta Geigy" (1957) angegebenen Formeln:

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{1}{N} S(x)$$

N = Anzahl d. Messungen

$$\text{Streuung } s^2 = \frac{1}{N-1} [S(x^2) - \bar{x} S(x)]$$

$\bar{x}$ = Mittelwert

S = Summe d. Einzelwerte

$$\text{Standardabweichung } s = \pm \sqrt{s^2}$$

x = Einzelmeßwert

s = Standardabweichung

Normalbereich

$$\bar{x} = \pm 2 s$$

Prüfung der Signifikanz zweier Mittelwerte:

Streuung der Mittelwerte einer Stichprobe

$$s_x^2 = \frac{1}{N} s^2$$

Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

$$s_D = \sqrt{\frac{s_x^2}{N} + \frac{s_{x'}^2}{N'}}$$

Abweichung der beiden Mittelwerte voneinander

$$c = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D}$$

p (Probabilitas) wird durch c aus der in den Documenta Geigy, S. 31, angegebenen Tabelle abgelesen.

III. Ergebnisse

Die Auswertung der b-Wellenamplitude der Leberzirrhose-Patienten erfolgt in zwei Gruppen: einer s u b n o r m a - l e n G r u p p e A, in der sich 19 Patienten befinden und einer s u p e r n o r m a l e n G r u p p e B mit 6 Patienten. Diese Unterteilung erübrigt sich für die Amplitude der a-Welle, die bei allen Leberzirrhose-Patienten keine erheblichen Unterschiede zeigt.

1. Die a-Wellenamplitude

Bei den normalen Vpn. war die a-Welle im ERG in fast drei Vierteln der Fälle vorhanden und auszumessen. Bei den 45 Augen bewegt sich die Anzahl der Ausmessungen (N) zwischen 21 und 29. Bei den Zirrhose-Patienten ist die a-Welle dagegen viel seltener vorhanden. Bei der 1. Untersuchung (50 Augen) schwankt N zwischen 2 und 12, bei der 2. Untersuchung (48 Augen) differiert N zwischen 2 und 11 und bei der 3. Untersuchung (38 Augen) zwischen 0 und 6.

Trotz der geringen Anzahl der Meßergebnisse führten wir die Berechnungen durch. Jedoch kann von einer statistischen Genauigkeit nicht die Rede sein, da die Ergebnisse bei den wenigen Vpn., zumal wenn ein Wert nur einmal vorkommt, rein zufällig sind.

Die a-Wellenamplituden schwanken bei den normalen Vpn. zwischen 12,91 und 19,75 μV ; bei den Leberzirrhose-Patienten bei der 1. Untersuchung zwischen 5,0 und 20 μV , bei der 2. Untersuchung liegen die Werte zwischen 6,42 und 18,33 μV und bei der 3. Untersuchung bewegt sich die a-Amplitude zwischen 5,0 und 20 μV .

Bei allen vier Versuchsgruppen bleiben die a-Wellenamplituden im Verlauf der DA ziemlich konstant. Der Vergleich ergibt, daß die Amplitudenhöhe der Leberzirrhose-Pat. bei der 1., 2. und 3. Untersuchung zum Teil weit unter der "Normalkurve" liegt. Einige Male finden sich bei den Zirrhose-Pat. höhere Werte (s. Tab. 1, S. 29 u. Tab. 2, S. 30).

Unters. D.A.-Zeit min.	1.		2.	
	Mittelwert	Normalber. +/- 2s	Mittelwert	Normalber. +/- 2s
0.5	10,00	8,94	10,00	6,34
1,0	11,25	7,08	7,86	5,84
1.5	10,00	5,36	8,00	5,48
2.0	10,55	6,70	10,71	6,90
2.5	8,12	7,44	7,50	5,46
3.0	10,00	-	10,00	7,06
3.5	9,13	4,60	10,62	10,38
4.0	8,75	9,58	10,71	10,70
5.0	8,12	9,16	8,00	8,94
6.0	9,37	9,92	8,00	8,94
7.0	6,25	4,50	6,42	12,52
8.0	11,37	13,52	10,00	14,10
9.0	10,50	9,58	18,33	30,50
10,0	11,33	15,22	10,00	8,14
12.0	10,00	8,56	10,00	11,52
14.0	9,00	4,22	11,04	8,02
16.0	9,16	7,56	15,00	-
18.0	6,33	6,84	12,50	7,06
20.0	5,00	-	12,14	7,88
22.0	20,00	28,30	7,50	7,06
24.0	10,71	17,70	13,00	15,12
26.0	10,00	12,24	10,00	11,52
28.0	9,00	8,36	14,00	10,94
30.0	12,50	10,56	8,33	7,16

Tab. 1 : Mittelwerte und Normalbereiche der α -Wellenamplitude von 25 Leberzirrhosepatienten vor (1.) und nach (2.) Vitamin-A-Behandlung; gemessen in μV .

D.A.-Zeit min.	b-Welle		a-Welle	
	Mittelwert	Normalbr. +/- 2s	Mittelwert	Normalbr. +/- 2s
0.5	55,85	56,02	17,70	18,98
1.0	63,17	53,60	19,75	20,70
1.5	62,38	72,00	15,41	17,92
2.0	61,62	68,20	14,10	13,78
2.5	65,64	58,00	16,65	19,60
3.0	70,11	63,50	14,61	15,70
3.5	80,12	57,20	13,44	16,62
4.0	88,45	65,20	12,91	16,14
5.0	87,72	74,00	15,00	13,24
6.0	103,97	78,00	16,53	18,22
7.0	112,75	87,40	15,20	12,72
8.0	122,00	42,10	14,23	13,72
9.0	134,87	85,20	16,45	16,90
10.0	141,25	80,20	14,60	12,52
12.0	149,76	100,60	16,04	11,02
14.0	156,27	90,80	15,20	17,20
16.0	164,30	106,20	15,76	9,30
18.0	166,33	97,20	15,18	6,92
20.0	168,60	96,20	13,69	11,34
22.0	168,25	92,20	14,58	21,20
24.0	168,95	92,00	15,43	15,68
26.0	165,90	116,00	16,66	20,44
28.0	172,67	94,00	16,52	9,74
30.0	172,50	96,00	15,65	13,50

Tab. 2 : Mittelwerte und Normalbereiche der b- und a-Welle von 35 normalen Vpn; gemessen in μV . Die b-Welle zeigt eine deutliche Zunahme der Amplitude im Verlauf der Dunkeladaptation.

Unters.	1.		2.		3.	
D.A.-Zeit	Mittelw.	Norm.b.	Mittelw.	Norm.b.	Mittelw.	Norm.b.
min.		+/- 2s		+/- 2s		+/- 2s
0.5	25,95	33,20	25,86	47,60	24,50	23,20
1.0	31,04	34,30	24,04	37,60	24,37	28,90
1.5	33,47	39,00	25,95	33,90	34,76	66,00
2.0	30,71	26,80	27,08	41,80	32,75	42,80
2.5	32,88	42,60	31,84	27,50	37,10	43,90
3.0	30,41	46,80	33,20	40,40	33,40	35,10
3.5	28,26	56,40	37,60	53,40	34,52	39,30
4.0	33,21	42,20	36,30	49,98	34,31	44,40
5.0	36,42	52,20	36,34	51,60	47,77	90,60
6.0	41,96	42,00	40,71	48,20	39,00	54,80
7.0	41,48	64,00	47,74	86,00	47,50	70,40
8.0	45,68	58,80	55,00	71,40	54,58	43,00
9.0	46,96	72,00	59,21	84,20	69,54	63,60
10.0	59,61	85,00	61,72	77,80	62,70	68,20
12.0	54,35	74,40	74,80	33,70	68,54	77,40
14.0	58,53	72,10	76,25	74,20	66,25	67,20
16.0	60,60	69,40	79,67	83,20	80,23	72,40
18.0	69,83	81,00	90,35	67,80	82,69	81,20
20.0	75,93	82,40	76,96	74,20	84,54	76,00
22.0	76,21	73,00	77,85	81,80	90,00	87,20
24.0	73,85	83,60	82,72	88,80	91,51	85,00
26.0	72,18	84,00	83,03	54,40	96,15	84,60
28.0	81,09	83,60	91,20	85,60	100,70	81,80
30.0	78,97	81,60	87,75	86,80	101,42	88,60

Tab. 3 : Mittelwerte und Normalbereiche der b-Welle von 19 Leberzirrhosepatienten mit subnormalem ERG (A); gemessen in uV. Die Vitamin-A-Behandlung nach der 1. Untersuchung läßt bei der zweiten und dritten Untersuchung eine deutliche Amplitudenzunahme erkennen.

Unters.	1.		2.		3.	
D.A.-Zeit	Mittelw.	Norm.b.	Mittelw.	Norm.b.	Mittelw.	Norm.b.
min.		+/- 2s		+/-2s		+/- 2s
0.5	68,00	112,60	45,50	54,20	43,57	27,90
1.0	81,88	88,80	45,45	43,50	50,00	56,60
1.5	78,33	119,60	56,25	60,20	49,28	53,00
2.0	98,33	108,00	60,45	45,90	60,83	58,20
2.5	83,00	114,20	56,66	51,40	57,15	59,80
3.0	90,50	111,80	72,72	94,00	60,00	58,40
3.5	92,00	125,00	60,00	73,30	61,00	48,80
4.0	106,11	132,80	63,75	63,80	69,37	68,00
5.0	96,81	112,20	79,16	73,26	70,00	75,40
6.0	100,00	132,20	84,54	72,00	81,25	65,80
7.0	92,14	103,00	85,45	92,60	94,28	57,60
8.0	109,54	155,00	102,27	96,00	91,25	62,20
9.0	119,00	102,00	105,41	95,60	115,62	70,20
10.0	133,50	121,10	113,33	63,80	122,50	68,00
12.0	155,41	105,20	122,50	115,60	121,87	83,40
14.0	174,00	97,20	135,83	109,80	126,25	87,40
16.0	194,00	90,80	150,41	118,80	102,00	67,40
18.0	186,81	96,20	153,18	129,20	146,25	109,80
20.0	181,87	167,20	173,00	120,20	163,75	108,20
22.0	200,00	120,80	193,88	91,20	163,75	100,60
24.0	220,50	122,20	184,00	123,00	168,75	113,60
26.0	208,12	125,20	191,00	118,00	174,37	115,80
28.0	214,44	67,80	183,00	136,60	170,00	91,40
30.0	217,72	123,60	181,50	142,20	173,75	95,00

Tab. 4 : Mittelwerte und Normalbereiche der b-Welle von 6 Leberzirrhosepatienten mit supernormalem ERG (B); gemessen in μV . Die Vitamin-A-Behandlung nach der 1. Untersuchung läßt eine weitgehende Normalisierung der b-Wellenamplitude bei der zweiten und dritten Untersuchung erkennen.

2. Die b-Wellenamplitude

Unser Hauptaugenmerk bei der Beurteilung der DA gilt der b-Welle. Da sie bei den einzelnen Versuchsgruppen in größerer Anzahl darstellbar war, liegen die Auswertungsmöglichkeiten günstiger als bei der a-Welle, so daß die Zahl der N-Werte eine Aussage von statistischer Genauigkeit zuläßt.

Bei den normalen Vpn bewegt sich N zwischen 39 und 45; bei den Leberzirrhose-Patienten A.1. (mit subnormalem ERG, vor Vitamin-A-Behandlung) zwischen 21 und 35, bei der Gruppe B.1. (mit subnormalem ERG, vor Vitamin-A-Behandlung) zwischen 7 und 12. In der Gruppe A.2. schwankt N zwischen 19 und 33, in der Gruppe B.2. (nach Vitamin-A-Behandlung) zwischen 9 und 12. Bei der 3. Nachuntersuchung differiert N in der Gruppe A zwischen 18 und 28, in der Gruppe B zwischen 5 und 8.

Die Originalkurven

In den Abbildungen 2, 3 und 4 sind Originalkurven einer normalen Vpn, eines Zirrhose-Patienten mit subnormalem und eines Zirrhose-Patienten mit supernormalem ERG mit den abgeleiteten Potentialen während der Dunkeladaptation über 30 Minuten wiedergegeben. Bei allen Vpn ist im Verlauf der DA ein Ansteigen der b-Wellen-Potentiale zu beobachten

a) Normale Vpn Dora S., Kg.Nr.66/8 (s.Abb. 2)

Die Amplitude der b-Welle der normalen Vpn beträgt nach 30 sec. DA (1.Registrierung) 35 μ V. Bis zur 22. min. (175 μ V) ist ein deutliches Ansteigen der b-Welle feststellbar. Von der 3.5 (75 μ V) bis zur 4. min. (105 μ V) ist ein deutlicher Sprung in der Potentialbildung zu verzeichnen, was als KOHLRAUSCH'scher Knick angesehen werden dürfte. Von der 22. min, wo das Maximum der b-Wellenamplitude (175 μ V) liegt, fällt die Kurve bis zur 30. min auf 150 μ V ab.

- b) Zirrhose-Patient mit subnormalem ERG. Alwin P.,
Kg.Nr. 66/2630 (s. Abb. 3, S. 36)

Das ERG ist bis zur 3.5 min. ausgelöscht. In der 4. min. beträgt die Potentialhöhe 10 μ V; die b-Welle steigt ganz allmählich an, so daß sie in der 30. min. 50 μ V beträgt. Die Potentialbildung während der DA ist also stark herabgesetzt und verzögert. Vitamin A im Serum ließ sich nach unserer Methode nicht nachweisen.

Die Kontrolluntersuchung nach Verabreichung von 900 000 I.E. AROVIT^(R)-Roche (reines Vitamin A in ölgiger Lösung) 14 Tage später zeigt weiterhin eine verspätete und stark verminderte Potentialbildung. Am Ende der DA nach 30 min. liegt die b-Wellenamplitude bei 30 μ V, also 20 μ V unter der Vergleichskurve. Der Vitamingehalt im Serum betrug 69,6 I.E. Nach weiteren 3,5 Wochen zeigt sich nunmehr eine deutliche Besserung im DA-ERG. Es ist nach 30 sec DA ein Potential von 15 μ V ableitbar, das kontinuierlich bis 90 μ V in der 30. min. ansteigt.

- c) Zirrhose-Patient mit supernormalem ERG. Wilhelm B.
Kg.Nr. 66/905 (s. Abb. 4, S. 37)

In der ersten min. der DA gleicht die Kurve einer normalen Kurve. Nach 30 sec beträgt die b-Amplitude 30 μ V; von der 12. (120 μ V) zur 14. min. (155 μ V) ist ein verspäteter KOHLRAUSCH'scher Knick feststellbar. Am Ende der DA-Prüfung beträgt die Potentialhöhe 205 μ V. Die Untersuchung nach Verabreichung von Vitamin A ergab, daß die Amplitude der b-Welle am Beginn 25 μ V und am Ende der DA 240 μ V betrug. 3 Wochen später war eine erhebliche Normalisierung der b-Wellenamplitude zu verzeichnen. Von 50 μ V nach 30 sec. steigt die Potentialhöhe kontinuierlich auf 180 μ V in der 30. min. an und liegt somit im Bereich normaler Vpn.

Norm. Vp.

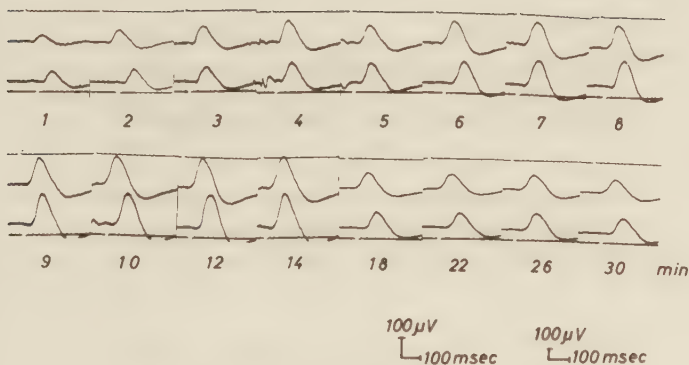
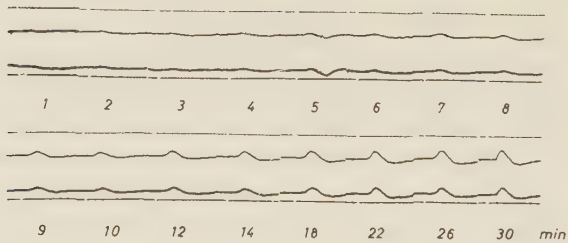
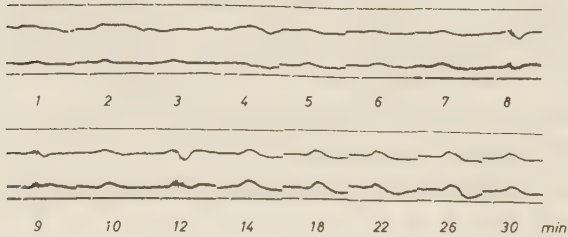


Abb. 2 : Elektoretinogramm der norm. Vp Dora S. zu verschiedenen Zeitpunkten der Dunkeladaptation, in deren Verlauf eine deutliche Amplitudenzunahme zu erkennen ist. Von der 18.-30. min. ist die Verstärkung halb so groß wie von der 1.-14. min.

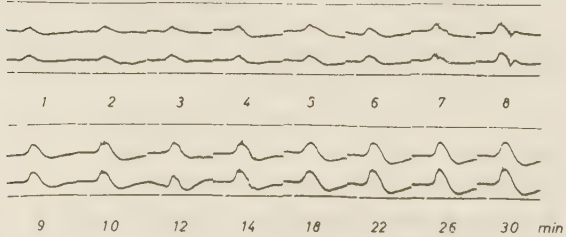
Subnorm. Zirrhose-Pat
vor Vit. A-Behandlung



nach Vit. A-Behandlung



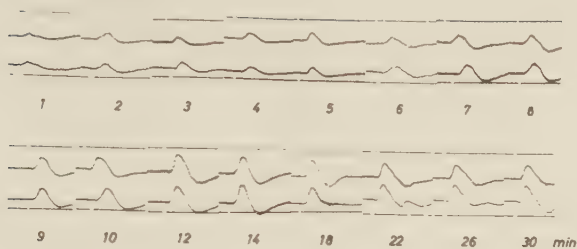
Kontrolle nach 24 Tagen



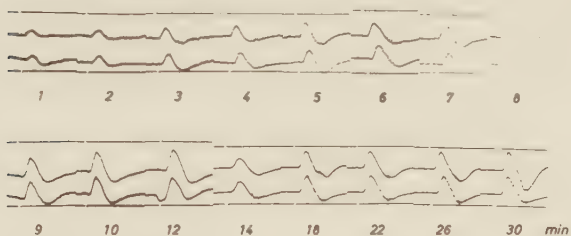
100 μ V
└─ 100 msec

Abb. 3 : Subnormales Elektoretinogramm des Zirrhose-Pat. Alwin P. zu verschiedenen Zeitpunkten der Dunkeladaptation. Vor der Vitamin-A-Behandlung ist die Kurve bis zur 3,5 min. ausgelöscht. In der 30. min. wird eine Potentialhöhe von 50 μ V erreicht. Nach der Vitamin-A-Behandlung beträgt die Potentialhöhe 30 μ V. Die Kontrolle nach 24 Tagen zeigt eine Potentialbildung bereits in der 1. min. (10 μ V) und nach 30 min. 90 μ V.

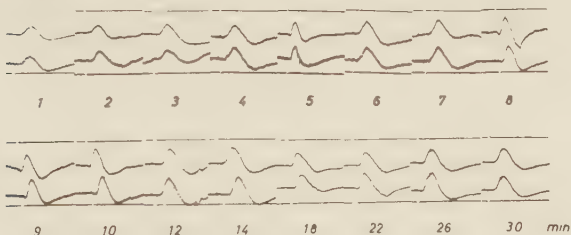
Supernorm. Zirrhose - Pat.
vor Vit. A-Behandlung



nach Vit. A-Behandlung



Kontrolle nach 21 Tagen



100 μ V 100 μ V
└─ 100 msec └─ 100 msec

Abb. 4 : Supernormales Elektretinogramm des Zirrhose-Pat. Wilhelm B. zu verschiedenen Zeitpunkten der Dunkeladaptation. Nach der Vit.-A-Behandlung ist zunächst ein weiterer Anstieg von 205 auf 240 μ V in der 30. min. zu verzeichnen. Die Kontrolle nach 21 Tagen ergibt eine deutliche Annäherung der Werte an die Normalkurve. Die kleinere Verstärkung wurde bei der Untersuchung vor der Vit.-A-Behandlung von der 18.-30. min., nach der Vit.-A-Behandlung von der 14.-30. und bei der Kontrolle nach 21 Tagen von der 18.-30. min. angewandt.

daß der Unterschied auf Zufall beruht, beträgt nur 5 %. Bei höheren Ansprüchen an die Zuverlässigkeit der statistischen Aussage wird von Signifikanz erst dann gesprochen, wenn $p \leq 0,01$ ist.

bb. Nach Vitamin-A-Behandlung, A.2

Nach der Injektion von 900 000 I.E. AROVIT ergibt die Nachuntersuchung, daß die Potentialbildung mit 25,86 μV beginnt und bis zur 2.5 min. um einige μV unter der Kurve von A.1. bleibt. In der 3. min. beträgt die Potentialhöhe 33,20 μV gegenüber 30,41 μV vor der Vitaminverabreichung. Bis zur 10. min., überlagert von A.1. in der 5. und 6. min., steigt die Kurve kontinuierlich auf 61,72 μV an. Ein deutlich großer Kurvenabstand tritt in der 12. min (74,80 μV) gegenüber 54,35 μV der Kurve A.1. in Erscheinung. Bis zur 18. min. laufen nun beide Kurven parallel; die Kurve A.2. liegt ca. 20 μV über der Kurve A.1. Von der 18. zur 20. min. ist bei der Kurve A.2. ein Potentialabfall von 90,35 μV auf 76,96 μV zu verzeichnen. Im weiteren Verlauf der DA steigt die Potentialhöhe allmählich bis zur 28. min. (91,20 μV) an, wo das Maximum der Kurve liegt. In der 30. min. (87,75 μV) liegt die Kurve A.2. deutlich über dem Endwert der Kurve A.1. (78,75 μV), jedoch noch immer erheblich unter der Normalkurve.

Statistik:

Die statistische Berechnung ergibt, daß die Potentialdifferenzen im Vergleich mit der Mittelwertskurve A.1 nur in der 0,5, 2,5, 5., 10. u. 20. min. nicht signifikant voneinander abweichen. In der 3. u. 4. min. beträgt $p = 0,02$, ansonsten ist p immer $\leq 0,01$.

cc. Kontrolluntersuchung, A.3

Die Potentialbildung der b-Wellenamplitude beginnt nach 30 sec. DA bei 24,50 μV . Nach weiteren 30 sec. beträgt die b-Wellenamplitude 24,37 μV . Von der 1. bis zur 2.5.min. liegt die Kurve deutlich über der Kurve A.1. und A.2. Mit fortschreitender DA verläuft sie in etwa parallel mit der

Kurve A.2., die erst in der 20. min. überschritten wird. Das Maximum findet sich bei 101,42 μ V in der 30. min. Damit liegt die Kurve A. 3. um 22,45 μ V über der Kurve A. 1. (vor der Vitamin-A-Behandlung). Der Abstand zur Kurve der normalen Vpn. verringert sich auf 71,08 μ V gegenüber 93,53 μ V vor der Vitamin-A-Therapie.

Statistik:

Der Vergleich mit den Amplitudenwerten vor der Vitamin-A-Therapie ergibt während der ganzen DA einen statistisch signifikanten Unterschied von $p \geq 0,01$. Jedoch ist trotz dieser Besserung in der DA-Fähigkeit die Differenz zur Normalkurve noch immer signifikant, wobei p ebenfalls $\geq 0,01$ ist.

c. Zirrhose-Patient mit supernormalem ERG:

aa. Vor Vitamin-A-Behandlung, B. 1 :

Bei den Zirrhose-Patienten mit supernormalem ERG weist die b-Wellenamplitude bei der 1. Registrierung nach 30 sec. einen Wert von 68 μ V auf. Nach weiteren 30 sec. DA beträgt die Potentialhöhe bereits 81,88 μ V. Bis zur 5. min. (96,81 μ V) verläuft die Kurve B.1 oberhalb der Normalkurve; von der 6. min. (100,0 μ V) bis zur 10. min. (133,5 μ V) liegt sie darunter. Nun steigt sie beträchtlich an bis zur 24. min. (220,50 μ V), wo sich das Maximum der Amplitudenhöhe befindet, und fällt bis zur 30. min. (217,72 μ V) allmählich ab. Mit 45,22 μ V liegt der Endwert der DA-Kurve erheblich über der Normalkurve.

Statistik:

Mittelwerte und Normalbereich siehe Tab. 4, S. 32 und Abb. 6, S. 42.

bb. Nach Vitamin-A-Behandlung, B.2:

Der Anfangswert der DA-Kurve B.2 liegt mit 45,50 μ V nach 30 sec. um 22,50 μ V unter der obigen Vergleichskurve B.1. Bis zur 18. min. (153,18 μ V) steigt die Kurve kontinuierlich an und verläuft sowohl unter der Normal- als auch

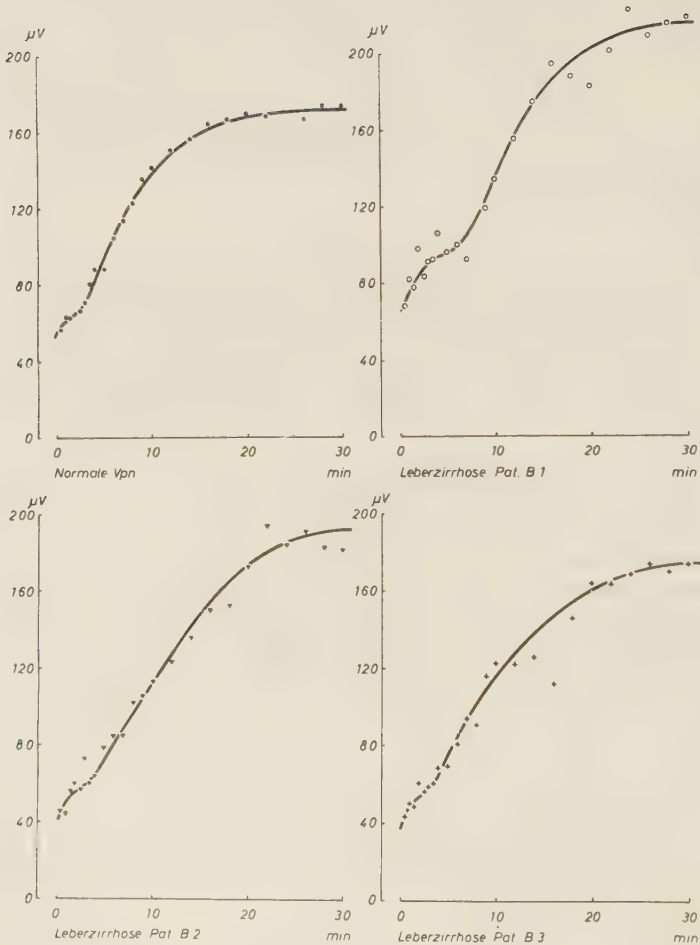


Abb. 6 : Graphische Darstellung der Mittelwertskurven der b-Welle normaler Vpn und supernormaler Zirrhose-Patienten vor (B.1) und nach Vit.-A-Therapie (B.2) und Kontrolluntersuchung (B.3) ca. vier Wochen nach der ersten Untersuchung. Unter der Vit.-A-Therapie kommt es bei dieser Gruppe von Zirrhose-Pat. zu einer Senkung der überhöhten Potentiale und Annäherung an die Normalkurve.

unter der B.1-Kurve, der sie sich in der 20. min. sehr stark nähert und parallel zu ihr bis zur 22. min. verläuft, wo sie ihr Maximum bei 193,88 μV hat. Während die Kurve B.1 weiterhin ansteigt, fällt die Kurve B.2 und strebt in der 30. min. einem Endwert von 181,50 μV zu.

Statistik:

Die statistischen Berechnungen ergaben einen signifikanten Unterschied zu B.1 von $p \geq 0,01$ bis auf die 6. ($p = 0,02$), 7. ($p = 0,215$), 9. u. 22. ($p = 0,02$) und 26. min. ($p = 0,035$).

cc. Kontrolluntersuchung, B.3 :

Bei der dritten Untersuchung ergibt sich, daß die Amplitude der b-Welle nach 30 sec. DA wieder unter der Normalkurve bei 43,57 μV beginnt. Die Kurve verläuft in etwa bis zur 7. min. höher oder tiefer liegend - mit der Kurve B.2 parallel. Der Abstand zur Normalkurve ist zwischen der 12. (121,25 μV) und der 18. min. (146,25 μV) am größten. Von der 20. min. an läuft die Kurve einige μV parallel unterhalb der Normalkurve. In der 24. min. weisen beide Versuchsgruppen die gleiche Potentialhöhe (169 μV) auf. In der 30. min., in der die b-Wellenamplitude 173,75 μV beträgt, haben sich beide Kurven am stärksten genähert.

Statistik:

Der statistische Vergleich dieser Mittelwertskurve mit der vor der Vitamin-A-Behandlung macht den Therapieerfolg deutlich. Bis auf die 2,5., 6., 7., 8. und 20. min., wo p sich in den Grenzen $\geq 0,05$ bewegt, beträgt $p \geq 0,01$. Zur Normalkurve besteht von der 20. bis zur 30. min. kein signifikanter Unterschied mehr.

5.KOHLRAUSCH'scher Knick:

Bei den insgesamt durchgeführten 156 Ableitungen ließ sich in 69 Fällen ein deutlicher Sprung nach oben in der Potentialbildung während des 1. Teiles der DA feststellen.

Bei den 20 untersuchten Augen normaler Vpn. trat der KOHLRAUSCH'sche Knick 14 mal auf. Nicht bei allen ist der Potentialsprung zwischen der 3. und 8. min. zu verzeichnen, sondern bei einigen tritt er erst nach der 8. min. auf (s. Tab. 5, S. 45).

Die Mehrzahl der Da-Kurven der Zirrhose-Pat. ist gekennzeichnet durch ein langsames, meist konstantes Anwachsen der b-Wellenamplitude (s. Tab. 6, S. 45). In den 136 DA-Kurven der Leberzirrhose-Pat. kam der KOHLRAUSCH'sche Knick nur in 48 Fällen vor (s. Tab. 7, S. 46). Davon entfallen auf die 1. Untersuchung (50 Ableitungen) 20 Fälle mit KOHLRAUSCH'schem Knick. Bei der 2. Untersuchung (nach Vitamin-A-Therapie) war eine sprunghafte Vergrößerung der b-Wellenamplitude nur bei 14 von 48 untersuchten Augen festzustellen. Bei der 3. Untersuchung (38 Augen) trat der Knick ebenfalls in 14 Fällen zutage.

Auffällig ist also das verminderte Vorkommen des KOHLRAUSCH'schen Knicks bei Leberzirrhose-Pat. Hingegen ist ein zeitlicher Unterschied, etwa ein stark erweiterter Bereich, für das Auftreten des KOHLRAUSCH'schen Knicks nicht zu verzeichnen. Siehe hierzu Tab. 6, S. 45.

In den Mittelwertskurven auf den Seiten 39 u. 42 kommt der Knick nicht so deutlich heraus, weil er durch sein zeitlich verschiedenes Auftreten im Kurvenverlauf nivelliert wird.

6. Der Normalbereich:

Wie aus den Tabellen 2, 3 und 4 (S. 30-32) und den Abbildungen 7-13 (S. 48-54) hervorgeht, ist der Normalbereich der b-Wellenamplitude bei allen vier Versuchsserien sehr groß. Es fällt auf, daß er sowohl bei der subnormalen als auch bei der supernormalen Gruppe der Zirrhose-Pat. erheblich umfangreicher ist als bei den normalen Vpn.

D.A.-Zeit	Patienten				
min.	Dora S.	Dietrich K.	Elis.K.	Norbert M.	Heinrich S.
3.0	70	-	-	95	40
3.5	75	65	35	90	65
4.0	105	70	40	100	65
5.0	100	80	50	100	85
6.0	115	95	70	105	90
7.0	115	125	80	110	-
8.0	120	125	110	-	100
9.0	130	140	115	165	110
10.0	140	155	110	165	110
12.0	155	155	-	180	140
14.0	165	210	-	-	150

Tab. 5 : Beispiele normaler Vpn., bei denen die b-Wellen-amplitude im ersten Stadium der Dunkeladaptation einen deutlichen KOHLRAUSCH'schen Knick aufweist; gemessen in μV .

D.A.-Zeit	Patienten				
min.	Wilh.B.	Ernst K.	Artur P.	Elis.O.	Gerda S.
3.0	45	20	-	20	25
3.5	40	20	10	30	30
4.0	40	25	10	30	30
5.0	45	-	10	-	30
6.0	45	20	15	40	30
7.0	55	25	15	30	30
8.0	65	25	15	40	50
9.0	80	25	20	40	35

Tab. 6 : Beispiele von Zirrhose-Patienten aus der 1. Untersuchung, bei denen die b-Wellenamplitude kontinuierlich ansteigt oder konstant bleibt; gemessen in μV .

Patient	Hans W.			Berta G.		
Unters.	1.	2	3.	1.	2.	3.
D.A.-Zeit min.						
0.5	60	20	20	25	55	25
1.0	50	25	35	25	50	30
1.5	70	25	35	20	55	30
2.0	70	20	35	15	60	40
2.5	85	30	-	25	65	50
3.0	-	40	30	25	65	45
3.5	-	35	35	30	70	60
4.0	45	40	35	25	75	85
5.0	50	30	70	35	85	70
6.0	50	40	-	65	95	80
7.0	50	40	90	45	115	90
8.0	70	70	80	-	125	95
9.0	90	80	-	50	115	110
10.0	115	85	-	-	-	-

Tab.7 :Beispiele von Leberzirrhose-Patienten, bei denen die b-Wellenamplitude im ersten Stadium der Dunkeladaptation einen deutlichen KOHLRAUSCH'schen Knick aufweist; gemessen in μV .

7. Kurvenverlauf einzelner Patienten:

Die sehr unterschiedliche Potentialhöhe der b-Welle einzelner Leberzirrhose-Pat. machte die Aufteilung in 2 Gruppen, eine subnormale (A) und eine supernormale (B) Gruppe notwendig, wobei die Versuchsserie der Normalpersonen als Norm gesetzt wurde. Im Normalbereich lagen lediglich 3 Zirrhose-Pat. Sie befinden sich in der Gruppe der subnormalen Zirrhosen, da keiner der drei Patienten in der 30. min. den Mittelwert der normalen Vpn. von 172,50 μ V erreicht. Sie als eigene Gruppe bei den Berechnungen zu behandeln, ist wegen der kleinen Anzahl nicht vertretbar, da im Vergleich zu den größeren Gruppen keine statistische Aussage gemacht werden kann.

a. Zirrhose-Patienten mit subnormalem ERG:

1. Pat. Alwin P., 64 Jahre, Kg. Nr. 66/2630

Amplitudenwerte (b-Welle)

DA-Zeit:	0.5	1.5	3.5	5	12	16	21	26	30	min.
1.Unters.:	-	-	-	10	25	30	40	45	50	μ V.
2.Unters.:	-	-	10	10	25	30	30	30	30	μ V
3.Unters.:	15	10	25	30	65	70	70	90	90	μ V

Bei diesem Patienten lassen sich bei der 1. DA-Prüfung bis zur 3.5. min. keine b-Wellen-Potentiale ableiten; das ERG ist ausgelöscht. Erst in der 4. min. setzt eine geringe Potentialbildung ein, die bis zum Ende der Aufzeichnung in der 30. min. zunimmt. Der Vergleich mit der Kurve der normalen Vpn. ergibt, daß alle Potentiale der b-Welle erheblich unter der Norm liegen. Der Potentialunterschied beträgt in der 5. min. 77,22 μ V und steigt bis zur 30. min. auf 122,50 μ V an.

Die 1. Untersuchung nach Vitamin-A-Therapie zeigt, daß die Potentialbildung der b-Welle früher beginnt, die Amplitudenhöhe der 1. Registrierung insgesamt jedoch nicht erreicht wird, so daß die Differenz zur DA-Kurve normaler Vpn.größer wird, obwohl der Vitamin-A-Gehalt im Serum 69,6 I.E. im Gegensatz zum negativen Befund im 1. Untersuchungsgang beträgt.

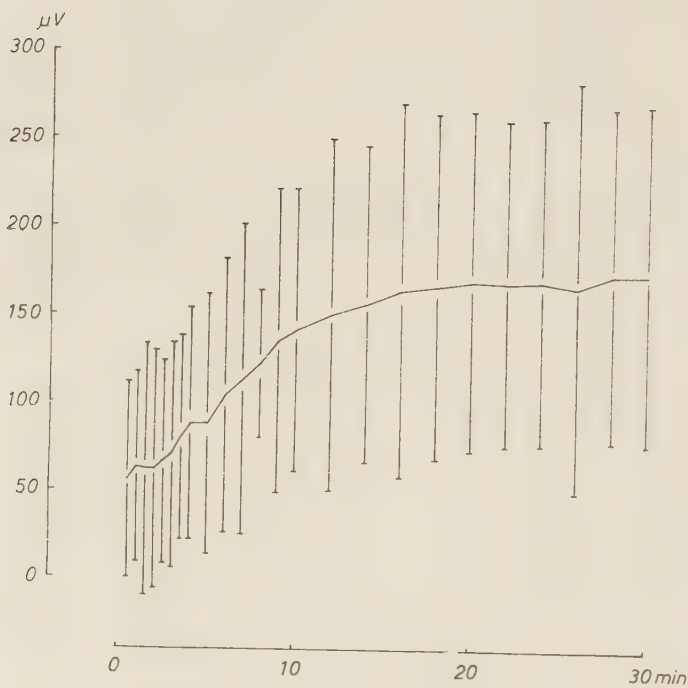


Abb. 7 : Graphische Darstellung des Normalbereiches der b-Wellenamplitude bei normalen Vpn im Verlaufe der Dunkeladaptation.

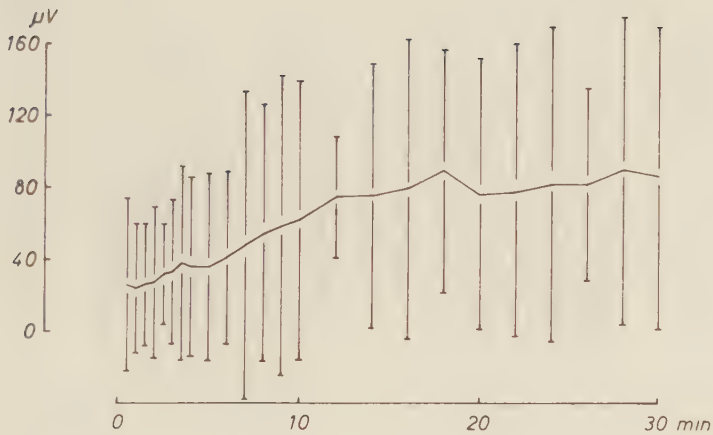


Abb. 8 : Graphische Darstellung des Normalbereiches der b-Wellenamplitude subnormaler Zirrhose-Pat. vor der Behandlung mit Vitamin A. (A.1).

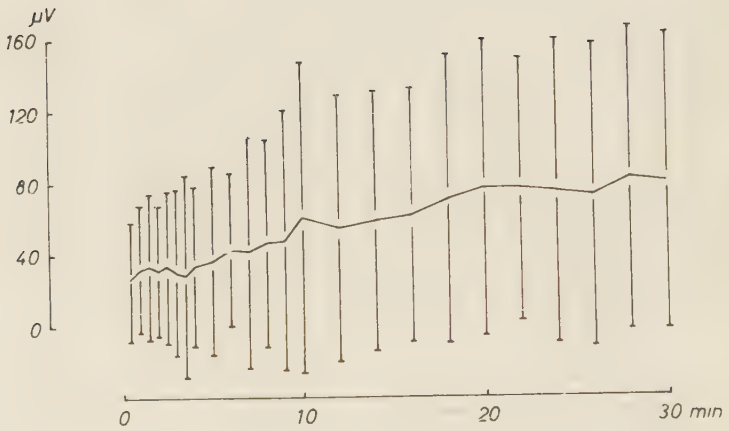


Abb. 9 : Graphische Darstellung des Normalbereiches der b-Welle subnormaler Zirrhose-Pat. nach der Behandlung mit 300 000 I.E. Arovit (A.2).

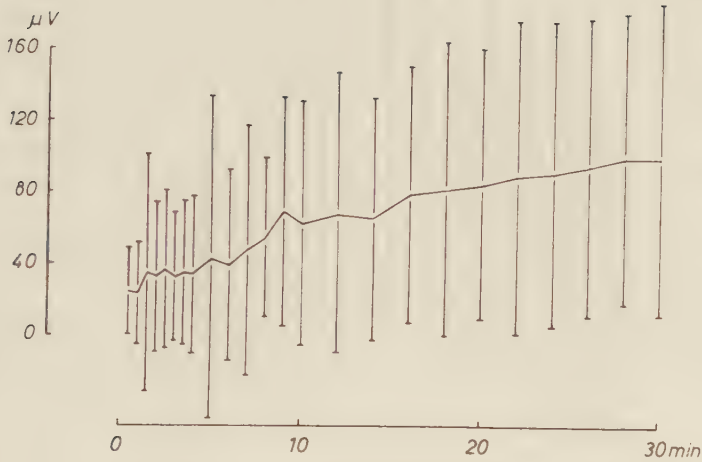


Abb. 10 : Graphische Darstellung des Normalbereiches der b-Wellenamplitude subnormaler Zirrhose-Patienten bei der Kontrolluntersuchung A.3, ca. vier Wochen nach der ersten Untersuchung.

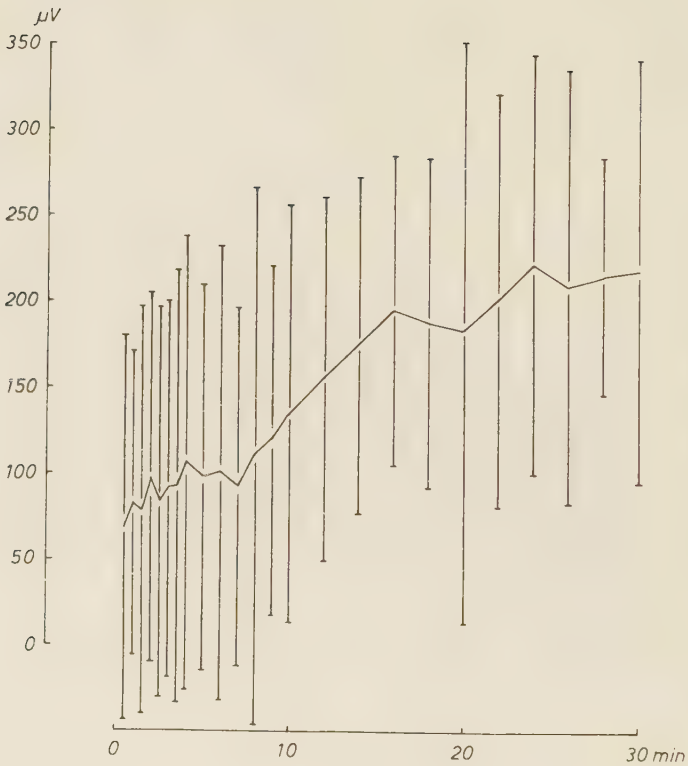


Abb. 11 : Graphische Darstellung des Normalbereiches der b-Wellenamplitude supernormaler Zirrhose-Pat. vor Vitamin-A-Behandlung, (B.1). Die Streubreite ist größer als bei den normalen Vpn und den subnormalen Zirrhose-Pat.

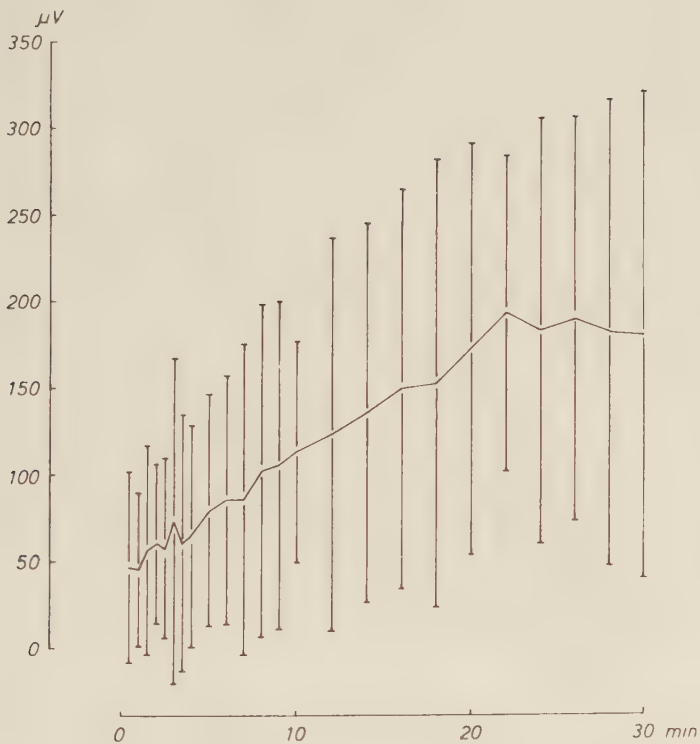


Abb. 12 : Graphische Darstellung des Normalbereiches der b-Wellenamplitude supernormaler Zirrhose-Pat. nach der Behandlung mit 300 000 I.E. Vitamin A, (B.2).

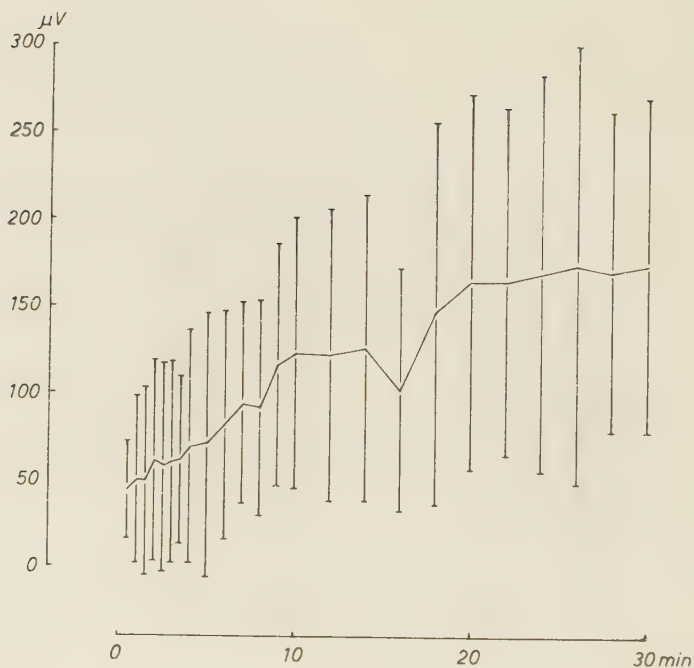


Abb. 13 : Graphische Darstellung des Normalbereiches der b-Wellenamplitude supernormaler Zirrhose-Pat. bei der Kontrolluntersuchung (B.3) ca. vier Wochen nach der ersten Untersuchung. Gegenüber der Kurve vor der Vitamin-A-Behandlung zeigt sich nun eine Verminderung der Streubreite, die zum Teil geringer ist als die norm. Vpn.

Eine deutliche Besserung in der DA-Fähigkeit zeigen die Ergebnisse der 3. Untersuchung nach 3,5 Wochen. Die Potentialbildung der b-Welle beginnt nach 30 sec. mit 15 μ V, gegenüber 55,85 μ V bei normalen Vpn. und endet mit 90 μ V in der 30. min. Der Abstand zur Amplitudenhöhe normaler Vpn. beträgt nur noch 82,50 μ V, so daß ein deutliches Ansteigen der b-Wellenamplitude festgestellt werden kann.

Klinisch bietet der Patient Alwin P. einen deutlichen Ikterus der Haut und der Skleren, kleine Spinnennaevi im oberen Thoraxbereich, Palmarerythem, beginnende Dupuytren'sche Kontraktur. Die Leber ist vergrößert, derb, von nicht glatter Oberfläche und druckdolent. Die Laborwerte liegen zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung im stark pathologischen Bereich:

SGOT: 240 U/l (normal 5 - 12 U/l)

SGPT: 105 U/l (normal 4 - 12 U/l)

Alk. Phosphatase: 44 U/l (normal 10 - 40 U/l)

Albumine: 35,5 rel.% (normal 55 - 63 rel.%)

gamma-Globuline: 44,5 rel.% (normal 14-20 rel.%)

Bis zur 2. Untersuchung verbesserten sich die Laborwerte: Die SGOT betrug nun 60 U/l, SGPT 62 U/l und die alk. Phosphatase 38 U/l.

Laparoskopisch bot sich eine deutlich vergrößerte, scharf-randige Leber von graubrauner, stellenweise ikterischer Farbe, deren Oberfläche narbige Einziehungen zeigte.

Histologisch wurde ein fortschreitender zirrhotischer Umbau festgestellt.

Der Visus des Patienten war voll, die vorderen Augenabschnitte und der Fundus boten keine Besonderheiten.

2. Patient Julius B., 53 Jahre, Kg. Nr. 66/599

Amplitudenwerte (b-Welle)

D.A.-Zeit: 0.5 1.5 3.5 5 12 16 20 26 28 30 min.

1.Unters. - - 25 25 30 35 50 40 40 50 μ V

2.Unters. befindet sich im Coma hepaticum

3.Unters. - - 50 55 65 70 - 85 125 160 μ V

Bei der 1. Registrierung ist bis zur 3. min. keine b-Welle nachweisbar. Es läßt sich im Verlauf der DA eine geringe Zunahme der b-Wellenamplitude feststellen, die weit unter der Norm liegt.

Zum Zeitpunkt der 2. Untersuchung nach Vitamin-A-Therapie befand sich der Patient im Coma hepaticum, so daß die DA-Prüfung nicht durchgeführt werden konnte.

Eine erhebliche Besserung der DA ist nach 5 Wochen bei der 3. Untersuchung zu verzeichnen. In der 3.5. min. liegt die b-Wellenamplitude nur noch 30,12 μ V unter dem Normwert. Mit dem Endwert von 160 μ V in der 30. min. nähert sich die Kurve weitgehend der Endschwelle normaler Vpn.

Bei dem Patienten B. ist seit 1963 eine schwere klein-knotige atrophische Leberzirrhose bekannt. Im Juli 1966 wurde bei ihm nach schwerer Oesophagus-Varizenblutung eine portocavale Anastomose durchgeführt. In der Folgezeit hatte der Patient immer wieder Schübe im Coma und Prae-coma hepaticum. Die Leberfunktionsproben liegen weitgehend im pathologischen Bereich. Zur Zeit der Untersuchung ist der Patient sehr kachektisch. Er verstarb drei Wochen danach im Coma hepaticum.

3. Patient Berta G., 54 Jahre, Kg. Nr. 67/354

Amplitudenwerte

DA-Zeit:	1,0	4	6	8	10	14	20	24	30 min.
1.Unters.	25	35	35	45	50	55	70	80	95 μ V
2.Unters.	50	65	85	115	115	105	130	135	145 μ V
3.Unters.	35	80	80	100	90	115	120	120	130 μ V

Während die Kurve 1 kontinuierlich in der Amplitudenhöhe zunimmt, fallen bei den DA-Aufzeichnungen 2 und 3 Schwankungen in der Potentialbildung auf. Sehr deutlich geht aus der 2. Untersuchung die Vergrößerung der Amplitudenhöhe nach der Vitamin-A-Therapie hervor, so daß sich die DA-Kurve nunmehr im unteren Normbereich befindet.

Die Pat. bietet das Bild einer grobknotigen Leberzirrhose mit Aszites, Splenomegalie, Bein- und praesacralen Oedemen.

Am Rumpf und an den Extremitäten finden sich die typischen Leber-Haut-Zeichen. Die Laborwerte liegen weit im pathologischen Bereich: SGPT 130 (90) U/; SGOT 170 (113) U/l, alk. Phosphatase 50 (38) U/l. Wie aus den Werten in den Klammern zu ersehen ist, hatten sich die Transaminasen bis zur 3. Untersuchung gebessert.

4. Patient Josefine L., 68 Jahre, Kg. Nr. 67/997

Amplitudenwerte:

DA-Zeit:	0,5	2	4	7	14	20	26	30 min.
1.Unters.	20	10	30	40	25	30	30	30 μ V
2.Unters.	20	20	25	45	70	90	75	95 μ V
3.Unters.	20	20	30	45	90	105	130	125 μ V

Anamnestisch ist anzuführen, daß die Pat. an einer fortschreitenden Leberzirrhose leidet, die histologisch gesichert ist. Der linke Leberlappen ist atrophisch verkleinert, die Oberfläche zeigt mittelgroße, relativ flache Erhabenheiten mit verbreiterten Bindegewebszügen. Die flachen Vorwölbungen haben eine feinknotige Oberfläche. Die Transaminasen waren deutlich erhöht: SGOT = 64 U/l, SGPT = 28 U/l, alkal. Phosphatase = 35 U/l. Die Lebertest-Proben lagen ebenfalls im anomalen Bereich: Albumine = 29,0 rel.%, gama-Globuline = 55,8 rel.%.

Bei der ersten Prüfung ist kaum ein Anstieg der b-Wellen-amplitude im Verlauf der DA zu beobachten. Unter Vitamin-A-Behandlung tritt eine Amplitudenerhöhung von 20 μ V in der 0,5. min. auf 95 μ V in der 30. min. bei der 2. und auf 125 μ V bei der 3. Untersuchung auf. Parallel mit der Erhöhung der Amplitudenwerte im Verlauf der DA geht auch die weitgehende Normalisierung der Lebertestproben und Transaminasen.

5. Patient Gerda S., 53 Jahre, Kg. Nr. 67/1123

Amplitudenwerte (b-Welle)

DA-Zeit:	1,5	3	4	6	9	12	18	22	26	30 min.
1.Unters.:	20	25	25	30	35	50	75	90	70	85 μ V
2.Unters.:	20	10	20	20	50	60	85	120	115	120 μ V
3.Unters.:	20	35	25	40	45	35	105	90	120	145 μ V

Im ersten Abschnitt der DA gleichen sich die drei Kurven weitgehend. Ein deutlicher Knick ist bei der 2. Untersuchung von der 8. zur 9. min. festzustellen. Nach der Vitamin-A-Behandlung wird ein Ansteigen der b-Wellenamplitude bei der 2. und 3. Untersuchung deutlich.

Auch bei der Pat. S. ist die Augenanamnese unauffällig. Histologisch wurde eine primäre biliäre Leberzirrhose diagnostiziert. Der fortschreitende zirrhotische Umbau der Leber wurde bereits 1962 festgestellt. Die Transaminasen liegen auch hier zur Zeit der Untersuchungen im pathologischen Bereich. Dagegen befinden sich die Serumeiweißkörper (Albumine und gamma-Globuline) im Normbereich.

6. Patient Erna S., 57 Jahre, Kg. Nr. 66/3112

Amplitudenwerte (b-Welle)

DA-Zeit:	0,5	1,5	3	5	8	10	16	20	26	30 min.
1.Unters.: 15	15	20	20	30	30	60	80	85	85	μ V.
2.Unters.: 20	10	-	15	35	-	80	55	75	90	μ V
3.Unters.: 50	65	75	90	95	110	145	145	155	150	μ V

Während die Kurve 1 bis zum Ende kontinuierlich ansteigt, sind bei der 2. Untersuchung Schwankungen im Adaptationsverlauf zu erkennen. Die Kurve 2 zeigt keinen erheblichen Unterschied zur 1. vor der Vitamin-A-Applikation. Bei der 3. DA-Prüfung beginnt die Potentialbildung bei 50 μ V und steigt bis auf 150 μ V in der 30. min. an. Die Normalkurve wird bis zur 5. min. teilweise überschritten. In der 30. min. liegt die Kurve 3 nur um 22,50 μ V unter der Norm.

Bei der Pat. ist seit 1962 ein Leberleiden bekannt. Jetzt handelt es sich um eine dekompensierte Leberzirrhose. Die Albumine sind mit 45,0 rel. % gering erniedrigt, die gamma-Globuline mit 35,0 rel. % deutlich erhöht. Die Transaminasen liegen ebenfalls im pathologischen Bereich: SGOT = 93 U/l, SGPT = 55 U/l, alkal. Phosphatase = 40 U/l.

Eine Besserung der Laborwerte war erst bei der 3. Untersuchung zu verzeichnen. Bis zur 2. Untersuchung hatten

sich die Transaminasen so verändert, daß die SGPT auf 110 U/l und die alkal. Phosphatase auf 45 U/l anstiegen und die SGOT auf 57 U/l abfiel. Das Bilirubin stieg von 2,2 mg% auf 2,7 mg% (normal 0,5 mg%).

2. Leberzirrhose-Patienten mit supernormalem ERG:

In der supernormalen Gruppe befinden sich 6 Patienten. Die Amplitudenwerte der einzelnen Vpn. liegen bis zu 150 μ V über den durchschnittlichen Normalwerten. Hauptsächlich kommen die überhöhten Potentiale in der 2. Hälfte der DA vor.

7. Patient Wilhelm B., 51 Jahre, Kg. Nr. 66/905

Amplitudenwerte (b-Welle)

DA-Zeit:	0,5	2	5	9	14	20	26	30 min.
1.Unters.:	40	45	45	85	155	210	240	205 μ V
2.Unters.:	25	65	85	110	135	185	220	240 μ V
3.Unters.:	50	60	85	110	110	150	175	180 μ V

Bis zur 14. min. verläuft die Kurve 1 unterhalb der normalen Mittelwertskurve. In der 26. min. liegt sie mit 74,10 μ V über der Norm. Nach der Vitamin-A-Behandlung nähert sich der 1. Teil der Normalkurve, d.h., die Amplituden werden größer, während sie im 2. Teil der DA kleiner werden. Bei der 3. Untersuchung ist eine weitgehende Normalisierung eingetreten. Bis zur 5. min. verläuft die Kurve annähernd gleich mit der Normalkurve, dann verläuft sie bis zur 24. min. darunter und endet in der 30. min. mit 7,50 μ V über der Norm.

Klinisch bietet der Patient das Bild einer schwersten kleinknotigen Leberzirrhose, die bereits 1963 histologisch gesichert wurde, mit Oesophagusvarizen und Halsvenenstauung. Im gleichen Jahre wurde eine Splenektomie und portocavale Anastomose durchgeführt. Kurz vor der 1. Untersuchung befand sich der Pat. im Coma hepaticum. Die Laborwerte lagen zum Zeitpunkt der Untersuchungen deutlich im pathologischen Bereich.

b. Zirrhose-Patienten mit supernormalem ERG:

8. Patient Nikolaus S., 55 Jahre, Kg. Nr. 67/790

Amplitudenwerte (b-Welle):

DA-Zeit:	0,5	2	4	8	12	18	22	26	30 min.
1.Unters.:	160	175	195	180	250	200	265	270	320 μ V
2.Unters.:	55	55	70	125	100	190	205	210	180 μ V
3.Unters.:	60	90	105	130	185	230	235	265	235 μ V

Schon zu Beginn der DA liegt die Amplitude der b-Welle sehr hoch. Sie steigt fast gleichmäßig bis zur 30. min. auf 320 μ V an. Nach der Vitamin-A-Behandlung bietet sich bei der 2. Untersuchung eine fast normale Kurve, die nur noch ab der 18. min. die Mittelwerte normaler Vpn. überschreitet. In der 3. Untersuchung ist ein erneuter Anstieg der b-Wellen-amplitude zu verzeichnen, so daß die Kurve in der 30. min. mit 62,50 μ V über dem Normwert liegt.

Laparoskopisch wurde bei dem Pat. eine mittel- bis grob-höckerige Leberoberfläche mit vermehrter Bindegewebs-einlagerung zwischen den Vorwölbungen festgestellt. Auf Grund dieses Befundes und wegen der vermehrten gamma-Globuline ist eine fortschreitende Leberzirrhose anzunehmen. Die Laborwerte zeigten eine Besserung von der 1. bis zur 3. Untersuchung.

9. Patient Josef B., 53 Jahre, Kg. Nr. 67/1196

Amplitudenwerte (b-Welle):

DA-Zeit:	1	2,5	5	8	12	18	22	26	30 min.
1.Unters.:	40	65	115	120	175	175	205	210	240 μ V
2.Unters.:	40	45	95	140	205	280	245	240	210 μ V
3.Unters.:	30	25	20	65	100	120	145	135	150 μ V

Der Patient bietet das Bild einer chronischen Hepatitis mit beginnendem zirrothischen Umbau der Leber. Er weist Oesophagusvarizen, sowie ein Palmar- und Plantarerythem auf. Die Transaminasen waren leicht zum pathologischen Bereich hin verschoben, ebenfalls die Albumine. Die gamma-Globuline lagen im Normbereich.

Vor der 1. DA-Prüfung war im Serum kein Vitamin A nachweisbar. Bei der 2. Untersuchung betrug der Vitamin-A-Serumgehalt 109,86 I.E. Aus den abgeleiteten Potentialen ist ersichtlich, daß die Kurve 1 ab der 12. min. weit über dem Normalbereich liegt. Bei der 3. Untersuchung fällt eine erhebliche Senkung der Potentiale über den gesamten DA-Verlauf hinweg auf.

10. Patient Thea S., 51 Jahre, Kg. Nr. 66/2877

Amplitudenwerte (-b-Welle)

DA-Zeit:	0,5	2,5	4	6	9	12	16	20	24	30 min.
1.Unters.:	15	15	30	90	105	145	220	190	215	190 μ V
2.Unters.:	25	25	30	30	45	85	130	135	170	130 μ V
3.Unters.:	35	-	35	40	85	85	95	100	110	130 μ V

Die supernormalen Potentiale der 1. Untersuchung streben in der 2. Untersuchung dem Normalbereich zu und liegen bei der 3. DA-Prüfung, besonders gegen Ende, unter der Norm.

Die Anamnese läßt erkennen, daß es sich bei der Pat. S. um eine schwere Leberzirrhose mit Dekompensationserscheinungen handelt mit mäßig ausgeprägten Oesophagusvarizen im unteren Oesophagusdrittel, einem Ascites, reichlich Gefäßspinnen am Oberkörper und Palmarerythem. Die vorher stark pathologischen Laborwerte hatten sich bis zum Zeitpunkt der elektroretinographischen Untersuchungen weitgehend normalisiert.

c. Patienten mit Mangelernährung

Die drei Patienten mit Mangelernährung wurden untersucht, um über die Wirksamkeit des Vitamin A bei den Leberzirrhose-Patienten eine bessere Aussage machen zu können.

11. Patient Frieda K., 69 Jahre, Kg. Nr. 66/2162

Amplitudenwerte (b-Welle)

DA-Zeit:	0,5	1,5	3	5	8	12	18	22	28	30 min.
13.8.66	15	15	45	55	75	100	130	115	120	- μ V
17.8.66	50	60	80	-	105	120	140	100	-	- μ V
30.8.66	50	75	65	85	120	180	200	-	180	200 μ V
12.10.66	50	40	45	65	85	-	175	145	145	160 μ V
18.1.67	20	75	60	90	140	175	180	205	200	- μ V

Am 13. 8. weist das ERG eine herabgesetzte Potentialbildung mit verzögerter DA auf. Nach der Vitam-A-Therapie ist bereits am 17. 8. eine Potentialerhöhung besonders im 1. Abschnitt der DA festzustellen. Am 30. 8. ist das ERG völlig normal. Bei der Kontrolle am 12. 10. ist die DA noch normal, jedoch ist gegenüber dem 30. 8. eine Verschlechterung eingetreten, die sich bis zum 18. 1. 67 wieder normalisiert hat.

Die elektroretinographischen DA-Kurven stimmen gut mit den am Goldmann-Weekers-Adaptometer gemachten Aufzeichnungen überein. Die Pat. leidet an einer Oesophagus-Achalasie. Bei ihr wurde in der hiesigen Medizinischen Klinik eine Dehnung der Cardiaregion mit einer Ballonsonde vorgenommen.

Wegen der Unmöglichkeit, normale Nahrung zu sich nehmen zu können, hat sich die Pat. jahrelang einseitig ernährt, indem sie vorwiegend Bouillon getrunken hat.

12. Patient Bärbel B., 26 Jahre, Kg. Nr. 67/838

Amplitudenwerte (b-Welle)

DA-Zeit:	0,5	2,5	4	7	9	14	20	24	26	30 min.
5. 4. 67	-	30	25	25	30	40	40	40	40	- μV
13.4. 67	30	-	25	-	70	60	65	60	70	- μV

Am 5. 4. ist kaum ein Anstieg während der DA bei der b-Wellenamplitude zu beobachten. Im Gegensatz zur Pat. F.K. ist der Potentialanstieg am 13. 4. nach Vitamin-A-Behandlung nur gering, jedoch deutlich sichtbar.

Die Pat. leidet ebenfalls an einer Oesophagusachalasie und befand sich zur Dehnung der Cardia in stationärer Behandlung.

13. Patient. Brigitte W., 17 Jahre, Kg. Nr. 67/766

Amplitudenwerte (b-Welle)

DA-Zeit:	0,5	2,0	4	7	8	12	16	20	24	30 min.
4. 4. 67	10	25	15	15	20	20	25	40	30	30 μV
10.4. 67	10	30	35	-	35	110	120	100	-	150 μV

Zur Zeit der Untersuchungen befindet sich die Pat., die an einer Sprue leidet, in einem stark reduzierten Ernährungs- und Allgemeinzustand.

Bei der ersten Untersuchung ist fast kein Anstieg der b-Wellenamplitude im Verlauf der DA festzustellen. Bereits 6 Tage später, in denen die Vitamin-A-Therapie erfolgte, zeigt sich im ERG eine erheblich verbesserte DA. In der 30. min. liegt die Kurve nur noch 22,50 μ V unter der Normalkurve, gegenüber 142,50 μ V vor der Vitaminbehandlung.

IV. Diskussion

Zur elektroretinographischen DA-Prüfung ist ein Lichtblitz nötig, dessen Intensität nicht zu schwach und nicht zu stark sein darf. MÜLLER-LIMMROTH (1959) betrachtet einen Lichtreiz von 1,25 Lux als angemessen.

Bei früheren Untersuchungen wurde festgestellt, daß bei Verwendung der +100 dptr. Haftschele und einem Lichtblitz von 0,5 Lux sich die b-Welle am besten darstellt. Für die optimale Darstellung der a-Welle erwies sich die Reizstärke von 0,5 Lux jedoch als zu gering.

1. a-Wellenamplitude:

Bei den normalen Vpn. konnte die a-Welle in etwas über der Hälfte der Fälle dargestellt werden; bei den Zirrhosepatienten war sie noch seltener vorhanden. Der Grund für das seltene Vorkommen der a-Welle ist wohl in der geringen retinalen Beleuchtungsstärke von $1,225 \times 10^{-8} \text{ lm/mm}^2$ zu sehen, mit der das Auge während des Versuches gereizt wurde. Denn wie ADRIAN (1945) feststellte, ist die a-Welle mit Lichtblitzen von geringer Reizstärke kaum, mit solchen von größerer Intensität aber deutlich darzustellen. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch SCHUBERT u. BORN-SCHEIN (1952) sowie STRAUB (1952).

Wie die Mittelwerte der a-Welle, die in Tab. 1 aufgeführt sind, zeigen, bleibt die Amplitudenhöhe während des ganzen DA-Verlaufs auf einem praktisch konstanten Wert. Über den a-Wellenverlauf berichten MÜLLER-LIMMROTH u. JÜNEMANN (1963), daß die Amplitude zu Beginn der DA zunächst zunimmt, dann aber wieder an Höhe abnimmt. Ein Ansteigen der a-Welle wurde von ARMINGTON, JOHNSON u. RIGGS (1952) und von BEST (1955) beobachtet. Dagegen stellten COOPER, CREED u. GRANIT (1933) und KARPE (1945) ein Kleinerwerden der a-Wellenamplitude beim Menschen fest.

Die Amplitudenwerte der Leberzirrhose-Pat. liegen bis auf einige Ausnahmen unter denen der norm. Vpn. In der Potentialhöhe tritt bei ihnen im Laufe der Untersuchung ebenfalls

keine Änderung ein. Ob die Potentialerhöhung bei 11 Zeitpunkten während der DA auf die erfolgte Vitamin-A-Behandlung zurückzuführen ist oder lediglich auf Zufall beruht, kann auf Grund der wenigen Meßwerte nicht gesagt werden.

Die kleineren Amplituden der a-Welle bei Vitamin-A-Mangel sind erklärlich, denn nach den Untersuchungen von WALD, JEGHERS u. ARMINIO (1938) spielt das Vitamin A sowohl im Stäbchen- als auch im Zapfenapparat eine Rolle. Diese Beobachtung stimmt gut mit den Untersuchungen von BORNSCHEIN u. VULKOVICH (1943) überein, die bei einem Fall von Mangelhämeralopie ein ausgelöschtes ERG fanden. Nach einer Therapie mit Vitamin A stellten sie eine qualitative Normalisierung des ERG's fest, indem a-, x- und b-Welle wieder auftraten.

Zu einem ähnlichen Ergebnis führte die Untersuchung der Pat. Frieda K. mit Mangelerernährung.

2. b-Wellenamplitude

Der Verlauf der DA spiegelt sich im ERG in einer Größenzunahme der b-Wellenamplitude wider. Darum galt auch unser Hauptaugenmerk bei der Beurteilung der einzelnen DA-Verläufe bei den Vpn. der b-Welle.

Ein Ansteigen der b-Wellenamplitude während der DA wurde von SCHUBERT u. BORNSCHEIN (1952), ARMINGTON, JOHNSON u. RIGGS (1952), BORNSCHEIN (1953), BEST (1955), MÜLLER-LIMM-ROTH u. JÜNEMANN (1963) sowie von KARPE u. TANSLEY (1948) beobachtet. Außerdem verglichen KARPE u. TANSLEY die objektive elektroretinographische DA-Kurve mit der subjektiven des GOLDMANN-WEEKERS-Adaptometers und stellten unter bestimmten Bedingungen Parallelen zwischen beiden fest.

a. Normale Versuchspersonen:

Die Mittelwertskurve von 45 untersuchten Augen bei 35 normalen Vpn. hat bereits nach 30 sec. DA eine Amplitudenhöhe von 55,85 μ V. Sie steigt allmählich bis zur 5. min. auf 87,72 μ V an und macht zur 6. min (103,97 μ V) einen

Potentialsprung, der als KOHLRAUSCH'scher Knick angesehen werden kann, hier jedoch nicht so deutlich wird, da er durch das zeitlich verschiedene Vorkommen bei den einzelnen Vpn. aufgelöst wird. Bis zur 28. min. steigt die Kurve weiterhin kontinuierlich an auf 172, 67 μV und bleibt auch in der 30. min. auf diesem Wert (172,50 μV), s. Abb. 5, S. 39 u. Tab. 2, S. 30).

b. Leberzirrhose-Patienten mit subnormalem ERG:

aa. Vor Vitamin-A-Behandlung, A.1

Bei den Leberzirrhose-Pat. mit subnormalem ERG beginnt die Amplitude der b-Welle nach 30 sec. DA bei 25,95 μV . Der Kurvenanstieg bis zu 30 min. (78,97 μV) ist nur gering.

Daß bei unseren Zirrhose-Pat. mit subnormalem ERG im Vergleich mit einer normalen Vpn.-Gruppe ein signifikanter Unterschied im Gegensatz zu den Untersuchungen MOMBERG (1966) festgestellt wurde, mag seine Ursache in der getrennten Berechnung der beiden Zirrhose-Gruppen haben. Denn faßt man alle Zirrhose-Pat. in einer einzigen Mittelwertskurve zusammen, wägen solche mit supernormalen Potentialen die niederen Potentiale in den subnormalen DA-Verläufen weitgehend auf.

bb. Nach Vitamin-A-Behandlung, A.2

Nach der Behandlung mit 900 000 I.E. Arovit erreicht die b-Welle bis zur 2,5. min (31,84 μV) nicht die Potentialhöhe vor der Behandlung (32,88 μV). Ab der 3. min (33,20 μV) beginnt die Kurve sich langsam über die Vergleichskurve A.1 vor der Behandlung zu erheben. In der 5. und 6. min. liegt die Kurve der Pat.-Gruppe A. 1 noch einmal um 0,8 bzw. 1,15 μV über den Werten der Gruppe A.2. Von jetzt ab erfolgt ein deutlich höherer Potentialanstieg gegenüber der Gruppe A.1. Das Maximum beider Kurven liegt in der 28. min. bei A.2 (91,20 μV) um 10,11 μV höher als bei A.1 (81,09 μV). Die größte Abweichung beider Kurven findet sich von der 9. bis zur 18. min., wo die Potentialzunahme bis zu 20,52 μV nach der Vitamin-A-Therapie erreicht. Lediglich in der 10. min. beträgt der Unterschied nur 2,11 μV .

Wenn auch beim Betrachten beider Kurven in Abb. 5, S. 39, der Abstand nicht so erheblich zu sein scheint, ergibt die statistische Berechnung, daß die Potentialdifferenzen beider Mittelwerte nur in der 0,5, 2,5, 5., 10. u. 20. min. nicht signifikant voneinander abweichen. In der 3. und 4. min. beträgt $p = 0,02$, ansonsten ist p immer $\geq 0,01$.

cc. Kontrolluntersuchung, A.3

Bei der 3. Untersuchung nach durchschnittlich 3 Wochen zeigt sich ein recht deutlicher Anstieg der DA-Kurve sowohl gegenüber A.1 als auch A.2, jedoch hier erst ab der 20. min. Das Maximum der Kurve befindet sich bei $101,42 \mu V$ in der 30. min.

Der Vergleich mit den Amplitudenwerten vor der Vitamin-A-Therapie ergibt während der ganzen DA einen statistisch signifikanten Unterschied von $p \geq 0,01$. Trotz dieser Besserung der DA ist die Differenz zur Normalkurve noch immer signifikant, wobei p ebenfalls $\geq 0,01$ ist.

Im Tierversuch stellte TANSLEY (1931) fest, daß die b-Welle im ERG während der DA an Höhe auch bei Vitamin-A-Mangel zunimmt, daß sie jedoch kleiner ist als bei normalen Vergleichstieren.

BORNSCHEIN u. VUKOVICH (1943) fanden bei Mangelhemeralopie ein ausgelöschtes ERG trotz höchster Reizintensitäten, das sich aber nach Vitamin-A-Therapie weitgehend normalisierte. Ein ausgelöschtes ERG stellte auch DHANDA (1955) fest, sobald eine Nachtblindheit auftrat, und der Vitamin-A-Spiegel unter 20 I.E./100 Serum fällt. Er beobachtete ebenfalls ein Ansteigen der b-Welle nach Vitamin-A-Gaben. Eine Normalisierung des ERG nach Vitamin-A-Therapie fand auch BOUNDS (1953, 1955). Bei Leberkrankheiten fanden STRAUB u. SCHMIDT (1966) sowohl bei der subjektiven DA-Prüfung mit dem Adaptometer nach GOLDMANN-WEEKERS als auch mit der objektiven Elektoretinographie eine herabgesetzte DA-Fähigkeit, wobei die niedrigsten Potentiale im ERG bei den Patienten mit den schwersten Leberzirrhosen gefunden wurden. Wie sie

feststellten, besteht jedoch zwischen der Schwere der Zirrhose einerseits und der gestörten DA andererseits keine eindeutige Korrelation.

c. Zirrhose-Patienten mit supernormalem ERG

aa. vor der Vitamin-A-Behandlung, B.1:

Die Amplitude der b-Welle hat bereits nach 30 sec. DA eine Höhe von $68,0 \mu\text{V}$. Bis zur 5. min. verläuft die Kurve über der Normalkurve, liegt bis zur 10. min. gering unter der Norm und steigt dann sehr schnell bis zur 24. min. an, wo sich das Maximum bei $220,50 \mu\text{V}$ befindet. Bis zur 30. min. fällt sie dann auf $217,72 \mu\text{V}$ ab und liegt mit $45,22 \mu\text{V}$ über dem Endwert der Normalkurve.

bb. Zirrhose-Patienten mit supernormalem ERG

nach Vitamin-Behandlung, B.2:

Bei der Kontrolluntersuchung (B.2) nach Verabreichung von 900.000 I.E. Arovit fällt ein Potentialabfall gegenüber B.1 auf, der in der 0,5. min. $22,50 \mu\text{V}$ und am Ende der DA in der 30. min. $36,22 \mu\text{V}$ beträgt. Die DA-Kurve in Abb. 6, S. 42, verläuft deutlich unterhalb von B.1.

Die statistischen Berechnungen ergaben einen signifikanten Unterschied zu B.1 von $p \leq 0,01$ bis auf die 6. ($p = 0,02$), 7. ($p = 0,215$), 9. u. 22. ($p = 0,02$) und 26. min. ($p = 0,035$). Eine weitgehende Normalisierung nach Vitamin A wird hier deutlich.

cc. 3. Untersuchung der Zirrhose-Patienten mit supernormalem ERG, B.3:

Bis zur 3. Untersuchung fiel die b-Wellenamplitude weiter ab. Die DA-Kurve verläuft nun bis zur 24. min. unter der Normalkurve und bis zur 30. min. parallel gering darüber, vgl. Abb. 5, S. 39. Am Kurvenverlauf fällt auf, daß die anfangs überschießende Potentialbildung der b-Welle sich nach der Vitamin-A-Behandlung weitgehend normalisiert. Der Therapieerfolg wird durch den statistischen Vergleich mit

B.1 d e u t l i c h, wobei p bis auf die 2,5., 6., 7., 8. u. 20. min., sich hier aber auch noch in den Grenzen $\pm 0,05$ bewegt, $\pm 0,01$ beträgt.

Zur Normalkurve besteht von der 20. min. bis zur 30. min. kein signifikanter Unterschied.

KOHLRAUSCH'scher Knick:

Bei den normalen Vpn. kommt der KOHLRAUSCH'sche Knick in 70 % der Fälle vor. Hingegen zeigen die meisten DA-Verläufe der Zirrhosepatienten einen langsam, konstant zunehmenden b-Wellenanstieg ohne ausgeprägten Potentialsprung im 1. Abschnitt der DA. Bei der ersten Untersuchung der Zirrhosepatienten konnte ein KOHLRAUSCH'scher Knick nur bei 40 % der untersuchten Patienten registriert werden. Nach Vitamin-Behandlung trat er in der 2. Untersuchung nur noch in 29 % der Fälle auf. Dagegen ist bei der 3. Untersuchung wieder ein geringer Anstieg auf 36 % zu verzeichnen. Ob dieser Anstieg eine Folge der Vitamin-Behandlung ist, läßt sich schwer sagen.

Das Auftreten des KOHLRAUSCH'schen Knickes ist eng an die vorausgegangene Helladaptation gekoppelt. Wie ALPERN u. FARIS (1954) feststellten, tritt er um so stärker hervor, je intensiver die vorausgegangene Helladaptation ist. Da normale Vpn und Zirrhose-Pat. unter gleichen Bedingungen untersucht wurden, müßte das verminderte Auftreten des KOHLRAUSCH'schen Knickes an dem Vitamin-A-Mangel liegen, wodurch der Stäbchenapparat in seiner Aktivität herabgesetzt ist. Denn BEST u. BOHNEN (1956) folgerten aus ihren Untersuchungen, bei denen sie feststellten, daß der Potentialsprung in der DA um so eher erfolgte, je stärker das verwandte Reizlicht war, daß auch der Stäbchenapparat mit erregt wird, und daß dies ebenfalls von der Reizlichtstärke

abhängt. Da wir bei unseren Untersuchungen einerseits ein ziemlich schwaches Reizlicht verwandten und zum anderen bei den Zirrhose-Patienten ein Mangel an Vitamin-A besteht, ist das verminderte Auftreten des Knickes hierdurch erklärlich.

Normalbereich:

Bei beiden Versuchsgruppen ist der Normalbereich sehr groß. Auffällig ist die bedeutend größere Streubreite der b-Wellenamplitude bei den Zirrhose-Patienten mit supernormalem ERG (s. Abb. 7 u. 11, S. 48 u. 52). Nach HASCHE-KLÜNDER (1941) gibt es auch für normale Vpn. keine standardisierte elektroretinographische DA-Kurve, sondern der Normalbereich stellt ein breites Band dar, wie es auch bei unseren Untersuchungen der Fall ist. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von RITTER (1963) und MOMBERG (1966) überein.

Bei DA-Prüfungen mit dem GOLDMANN-WEEKERS-Adaptometer erhielten DIETERLE u. GORDON (1956) bei norm. Vpn. eine Standardkurve von geringer Streubreite.

Einen Zusammenhang zwischen der Reizlichtstärke und der Streubreite erkannte BORNSCHEIN (1953). Elektroretinographische DA-Prüfungen mit sehr starken Reizintensitäten ließen eine geringe, hingegen solche mit schwachen Lichtblitzen eine große Streuung erkennen. Demnach wäre der Grund für die große Streuung bei unseren Versuchen in der schwachen Reizintensität zu sehen.

Kurvenverlauf einzelner Patienten:

Erhebliche Unterschiede in der gesamten Potentialbildung während der DA bei den Zirrhose-Pat. machte eine Aufteilung in zwei Gruppen (subnormale und supernormale) nötig. Im Gegensatz zu MOMBERG (1966), der eine große Anzahl von normalen Kurvenverläufen unter den Zirrhose-Pat. bei seinen Untersuchungen fand, kommen diese bei unserem Patientengut kaum vor.

a. Subnormale Gruppe:

Die Amplituden der b-Welle liegen bei dieser Gruppe, die aus 19 Patienten besteht, im ganzen sehr niedrig. A l l e Formen v o n d e r s c h w e r s t e n b i s z u r l e i c h t e n L e b e r z i r r h o s e, finden sich unter diesen Patienten. Wie die angeführten Verlaufskontrollen der Laborwerte zeigen, war meist bis zur 2. und 3. Untersuchung, die nach Vitamin-A-Therapie erfolgte, eine Verringerung des Schweregrades der pathologischen Laborwerte unter klinischer Behandlung zu verzeichnen.

In den subnormalen DA-Kurven, s. Abb. 5, S. 39, spiegelt sich der gestörte Vitamin-A-Haushalt wider und als Folge davon die gestörte Regeneration des Rhodopsins in der Retina. Da jeder Lichtreiz die DA unterbricht, also Rhodopsin zerfällt, muß nach jedem Lichtblitz eine Restitution des Rhodopsins stattfinden. Wie HANITZSCH u. SICKEL (1961) feststellten, ist die Antwortfähigkeit der Retina für einen neuen Reiz herabgesetzt, wenn bis zum Eintreffen des neuen Reizes nicht genügend Zeit für die Restitution des Rhodopsins verstreichen kann.

b. Supernormale Gruppe:

Die Gruppe besteht aus 6 Patienten, deren DA-Kurve weit über der Normalkurve liegt. Neben Pat. mit leichten und mittelschweren Zirrhosen befindet sich in dieser Gruppe auch ein Pat. mit einer sehr schweren Leberzirrhose, der sich kurz vor der 1. Untersuchung im Coma hepaticum befand.

Die supernormalen Amplitudenwerte lassen auf einen Reizzustand in der Retina schließen. Wie aus der Abb. 6, S. 42, zu ersehen ist, tritt nach der Behandlung mit Vitamin A eine Normalisierung ein, so daß die DA-Kurve sich nunmehr im Normbereich befindet.

c. Patienten mit Mangelernährung:

Zwei Patienten mit einer Oesophagusachalasie und eine Pat. mit einer Sprue zeigen bei der Untersuchung eine stark herabgesetzte DA. Nach Verabreichung von Vitamin A kommt es bei ihnen ebenfalls zu einer Verminderung der DA-Schwelle. Hervorzuheben ist, daß diese Besserung bei ihnen früher einsetzt als bei den Zirrhose-Pat., bei denen der Unterschied zum Vergleichswert vor der Vitamin-A-Behandlung nicht schon nach einigen Tagen, sondern erst nach einigen Wochen deutlich wird. Das mag daran liegen, daß bei den Zirrhose-Pat. sowohl die Resorptions- als auch die Speicherfähigkeit für Vitamin A gestört ist, daß bei den mangelernährten Pat. jedoch nur ein Defizit vorliegt, das durch Vitamin-A-Zufuhr behoben werden kann.

Die Beantwortung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen b-Wellenamplitude und Serum-Vitamin-A-Spiegel kann in dieser Arbeit nicht geklärt werden, da die Laboruntersuchungen sowohl vor als auch nach Vitamin-A-Applikation in der Mehrzahl ein negatives Resultat zeigten. Daß wir trotz der verabreichten Menge von 900.000 I.E. Arovit kein Vitamin A nachweisen konnten, liegt einerseits an der Methode, die sich für derart kleine Mengen als ungeeignet erwiesen hat. Zum anderen liegt der Grund aber auch darin, daß lediglich die perorale Applikation von Vitamin A zu einer bedeutenden Erhöhung des Blutspiegels führt, wohingegen das injizierte Vitamin ohne wesentlichen Anstieg der Serumwerte in der Leber gespeichert wird, wie WULFF u. NIBBE (1955) feststellen konnten.

Als Resultat dieser Arbeit kann folgendes gesagt werden: Die a-Welle kommt bei den norm. Vpn. häufiger vor als bei den Leberzirrhosepatienten. Die Amplitude der a-Welle ist bei den norm. Vpn. höher; sie ändert sich

auch nach Vitamin-A-Gaben nicht erheblich bei den Zirrhose-Patienten. Während der DA behalten beide Versuchsgruppen einen praktisch konstanten Wert bei.

Die b-Wellenamplitude nimmt sowohl bei den norm. Vpn. als auch bei den Zirrhose-Patienten im Laufe der DA an Höhe zu. Beide Versuchsgruppen weisen einen sehr großen Normalbereich auf, der bei den Zirrhose-Patienten ein noch breiteres Band ausmacht. Unter Vitamin-A-Behandlung tritt bei den Zirrhose-Patienten mit subnormalem ERG eine Verminderung der Streubreite ein, so daß sich der Normalbereich ebenfalls verringert.

Zwischen den norm. Vpn. und der Leberzirrhosegruppe mit subnormalem ERG besteht ein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe der b-Wellenamplitude. Nach Verabreichung von 900.000 I.E. Arovit kommt es bei den Zirrhose-Patienten mit subnormalem ERG zu einem allmählichen Anstieg der stark herabgesetzten Potentiale, worin sich eine verbesserte DA-Fähigkeit zeigt. Die Differenz zu den normalen Vpn. bleibt jedoch auch bei der 3. Untersuchung noch statistisch signifikant.

Bei den Zirrhose-Patienten mit supernormalem ERG, bei denen ein Reizzustand der Retina vorliegt, kommt es nach der Vitamin-A-Therapie zu einer Potentialverminderung, so daß die vorher stark überhöhte DA-Kurve sich der Normalkurve weitgehend nähert. Das bedeutet, daß die Verabreichung von Vitamin A bei Patienten mit Leberzirrhose und

supernormalen DA-Verläufen zu
einer Normalisierung der DA
führt.

Der KOHLRAUSCH'sche Knick ist bei den Zirrhose-Patienten
nur in geringer Anzahl vorhanden. Bei den norm. Vpn.
kommt er dagegen recht häufig vor.

Zusammenfassung:

Mit Hilfe der Elektoretinographie wurde bei je einer Gruppe von Patienten mit Leberzirrhose bzw. mit Ernährungsstörung auf Grund von Oesophagusachalasie und Sprue untersucht, inwieweit ein bei diesen Erkrankungen auftretender Vitamin-A-Mangel die DA beeinflusst, ob sich zwischen der Potentialhöhe im ERG einerseits und der Schwere der Erkrankung andererseits eine Korrelation feststellen läßt. Weiterhin wurde geprüft, in welcher Weise bei den einzelnen Patienten nach einer Behandlung mit Vitamin A eine Änderung im ERG erfolgt.

Ferner wurde eine Gruppe von normalen Vpn. untersucht und die Versuchsergebnisse mit denen der Pat. verglichen. Es interessierte hier die Frage, wie groß die Abweichung vor der Vitamin-A-Behandlung ist und ob sich durch die Verabreichung von Vitamin A eine Normalisierung der DA-Fähigkeit erreichen läßt.

In der Methodik sind wir so vorgegangen, daß wir die Pat. zunächst elektoretinographisch untersucht haben, ihnen dann am 1., 5. u. 10. Tag je 300 000 I.E. Arovit i.m. injizierten. Am 15. Tag führten wir die 2. und vier Wochen nach der 1. Untersuchung die 3. elektoretinographische DA-Prüfung durch.

Die statistischen Berechnungen erfolgten für die a- und b-Welle. Die a-Wellenamplitude trat bei den Leberzirrhose-Pat. seltener auf. Die Amplitudenhöhe lag bei allen drei Untersuchungen zum Teil erheblich unter den Normalwerten, so daß nach Vitamin-A-Therapie keine Änderung eingetreten ist. Sowohl bei den norm. Vpn. als auch bei den Zirrhose-Pat. behielt die a-Welle im Verlauf der DA einen ziemlich konstanten Wert bei.

Die b-Wellenamplitude der norm. Vpn. zeigt während der 30 min. DA einen deutlichen Potentialzuwachs. Dagegen steigt die Kurve der Pat. mit subnormalem ERG nicht so hoch. Sie weist einen statistisch signifikanten Unter-

schied gegenüber der Normalkurve auf. Nach 30 sec. DA liegt sie 29,9 μ V und am Ende der DA nach 30 min. 93,53 μ V unter der Normalkurve. Nach der Vitamin-A-Therapie ist ein signifikanter Potentialzuwachs gegenüber der Vergleichskurve vor der Behandlung zu verzeichnen. Bis zur 3. Untersuchung war meistens eine Besserung des klinischen Befundes und der Laborwerte eingetreten. Die DA-Kurve zeigte einen recht deutlichen Anstieg sowohl gegenüber der 1. als auch der 2. Untersuchung. Jedoch bleibt die Differenz zur Normalkurve noch immer signifikant.

Die Mittelwertskurve der Zirrhose-Pat. mit supernormalem ERG beginnt nach 30 sec. DA bei 68,0 μ V. Sie liegt in der 30. min. bei 217,72 μ V um 45,22 μ V über dem Endwert der Normalkurve. Nach der Verabreichung von Vitamin A zeigt sich bereits bei der 2. Untersuchung eine weitgehende Normalisierung, d.h. eine signifikante Potentialabnahme gegenüber der 1. Kurve. Bei der 3. Untersuchung war ein weiterer Potentialabfall zu verzeichnen, so daß die DA nunmehr weitgehend der norm. Vergleichskurve entsprach und von der 20. bis zur 30. min. kein signifikanter Unterschied mehr bestand.

Die Pat. mit Mangelernährung auf Grund von Oesophagus-achalasie oder Sprue zeigten ebenfalls stark herabgesetzte Potentiale im ERG. Bei ihnen trat nach Verabfolgung von Vitamin A eine schnellere Amplitudenvergrößerung zutage.

Mit der Vitamin-A-Behandlung wird also bei Pat. mit herabgesetzter DA-Fähigkeit eine objektivierbare Besserung erreicht, die sich in einer Potentialvergrößerung der b-Welle im ERG ausdrückt. Bei Pat. mit überhöhter Potentialbildung, die auf einen Reizzustand in der Retina zurückzuführen ist, ist dagegen nach der

V i t a m i n - A - T h e r a p i e e i n e w e i t -
g e h e n d e N o r m a l i s i e r u n g f e s t z u -
s t e l l e n .

Sowohl die norm. Vpn. als auch die Zirrhose-Pat. weisen in der b-Wellenamplitude einen großen Normalbereich auf, der bei den Zirrhose-Pat. mit supernormalem ERG ein noch breiteres Band ausmacht. Unter Vitamin-A-Behandlung tritt bei dieser Pat.-Gruppe eine Verminderung der Streubreite ein, so daß sich der Normalbereich ebenfalls verkleinert.

Der KOHLRAUSCH'sche Knick trat bei den Zirrhose-Pat. nur vereinzelt auf. Bei den norm. Vpn. war er dagegen häufiger vorhanden. Auch nach der Vitamin-A-Behandlung war bei den Zirrhose-Pat. keine Änderung festzustellen.

Literaturverzeichnis :

- ADRIAN, E.E.: The Electric Response of the Human Eye
J. Physiol.: 10. 94 - 104 (1945)
- ALPERN, M. and FARIS, J.: Note of the Electrical Response
of the Human Eye during Dark Adaptation
J. Opt. Soc. Am.: 44, 74 - 79 (1954)
- ARENS, J.F. and VAN DORP, D.A.: Synthesis of Vitamin A Aldehyde
Nature: 160, 189; (1947)
- ARMINGTON, J.C., JOHNSON, J.C. and RICCS, C.A.:
The Scotopic A-Wave in the Electrical
Response of the Human Retina
J. Physiol.: 118, 289 - 298 (1952)
- BEST, W.: Das menschliche Elektretinogramm wäh-
rend der Dunkeladaptation
Acta ophthal., Kbh.; 31, 95 - 116 (1955)
- BEST, W. und BOHNEN, K.: Vergleichende Untersuchungen über den
Knick in der Dunkeladaptationskurve bei
Verwendung des Elektretinogramms und der
subjektiven Schwellenreizleuchtdichte
Docum. ophthal.: 10, 351 - 363 (1956)
- BIRNBACHER, Th.: Die epidemische Mangelhemeralopie
Berlin, S. Karger 1927
- BORNSCHEIN, H.: Der Einfluß von Adaptationszustand und
Reizintensität auf die Komponenten des
menschlichen Elektretinogramms
Z. Biol.: 105, 454 - 463 (1963)
- BORNSCHEIN, H. und VUKOVICH, V.: Das Elektretinogramm bei
Mangelhemeralopie
Graefes Arch. Ophthal.: 153, 484 - 487 (1953)
- BOUMAN, M.A.: Mechanism in Peripheral Dark Adaptation
J. Optic. Soc. Am.: 42, 941 - 950 (1952)
- BOUNDS, G.W. jr.: The Electretinogram. A Review of the
Literature. Arch. of Ophthal.: 49,
63 - 89 (1953)

- BRENNER, S. and ROBERTS, L.J.: Effects of Vitamin A Depletion in Young Adults
Arch. intern. Med.: 71, 474 - 482 (1943)
- BROWN, P.K. and WALD, G.: Visual Pigments in Human Retina and Monkey Retinas
Nature : 200, 37 - 43 (1963)
- BUDOWSKI, P. and BONDI, A.: Determination of Vitamin A by Conversion to Anhydrovitamin A
Analyst: 82, 751 - 760 (1957)
- CARR, F.H. and Price, E.A.: Colour Reactions attributed to Vitamin A
Biochem. J.: 20, 497 - 501 (1926)
- CAWLEY, J.D., ROBESON, C.D., WEISLER, L. and BAXTER, J.G.: Crystalline Synthetic Vitamin A and Neovitamin A
Science 107, 346; (1948)
- COOPER, S., CREED, R.S. and GRANIT, R.: A Note on the Retinal Action Potential of the Human Eye.
J. Physiol.: 79, 185 (1933)
- CRAIG, F.N. and BEECHER, H.K.: The Effect of Carbon Dioxide Tension on Tissue Metabolism (Retina)
J. Gen. Physiol.: 26, 473 - 483 (1943)
- CRANE, R.G. and BALL, E.G.: J. biol. Chem. 188, 819 (1951)
Zitiert aus: Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 28. Aufl. 1962, p.858
- DIETERLE, P. and GORDON, E.: Standard Curve and Physiological Limits of Dark Adaptation by Means of the Goldmann-Weekers-Adaptometer
Brit. J. Ophthal.: 40, 652 - 655 (1956)
- DITHLEFSEN, L.M. and STOA, K.F.: Vitamin A and Carotenoid Levels in Blood Serum with Special Reference to Values Observed in Diseases of the Liver
Scand.J.Clin.Labor Invest.: 6, 216-216 (1954)

- DHANDA, R.P.: Electoretinography in Night Blindness and Other Vitamin A Deficiencies
Arch. of Ophthal.: 54, 841 - 849 (1955)
- DODT, E. and ECHTE, K.: Dark and Light Adaptation in Pigmented and White Rat as measured by Electoretinogram Threshold. J. Neurophysiol.:
24, 427 - 445 (1961)
- DOWLING, J.H.: Night Blindness, Dark Adaptation and the Electoretinogram
Amer. J. Ophthal.: 30, 575 - 659 (1960)
- DUNN, J.F. and PLANT, G.S.: A New Photometric Exposure Meter For Camera and Enlarger
Photographic Journal, 85, 114 - 119 (1945)
- EULER, B. v., EULER, H. v. und KARRER, P.: Beobachtungen an Epiphysen und an Leberextrakten von Ratten nach Carotinoidfütterung
Biochem.Z.: 209, 240 (1929)
- FUJISHITA, S.: The Effect of Reticuloendothelial System on Threshold of b-Wave of ERG of Dark Adapted Rabbit Eye. Jap.J.Physiol.:7, 72-79 (1957)
- GRANIT, R.: Effects of Summation in the Peripheral and Central Retina of the Human Eye
Amer. J. Physiol.: 93, 651 (1930)
- GRANIT, R.: Sensory Mechanism of the Retina
Oxford University-Press, London, New York, Toronto 1947
- HAIG, C. and PATEK, A. jr.: J. clin. Invest.: 21, 309 (1942)
Zitiert bei: Mex, Michel u.Muth. Der normale Vitamin-A-Spiegel im Serum
Ärztliche Forschung, 11, 98 - 102 (1957)
- HANITZSCH, R. und SICKEL, W.: Restitutionsprozesse der b-Welle des ERG nach Reizbelastung
Pflügers Arch.ges.Physiol.:274, 34-35 (1961)

- HARRIS, A. and MOORE, T.: Vitamin A in Infective Hepatitis
Brit. Med. J.: I, 553 - 554 (1947)
- HASCHE-KLÜNDER, R.: Über Hemeralopie als Symptom von inneren
Erkrankungen, insbesondere von Leberleiden
Dtsch.Arch.klin.Med.: 187, 524-538 (1941)
- HECHT, S., SHLAER, S. and PIRENNE, N.H.: Energy, Quanta
and Vision
J. Gen. Physiol.: 25, 319 - 340 (1941-42)
- HENNING, U.: Einige neue Ergebnisse der Vitamin-A-
Forschung
Dtsch.med.Wschr.: 81, 1759 - 1760 (1956)
- HUBBARD, R.: The Respiration of the Isolated Rod Outer
Limb of the Frog Retina
J. Gen. Physiol.: 37, 373 - 379 (1954)
- HUME, E.M. and KREBS, H.A.: Accesory Food Factors Committee:
Vitamin A Subcommittee: Vitamin A Require-
ment of human Adult. An Experimental Study
of Vitamin A Deprivation in Man
Med. Res. Counc. Spec. Rep. Ser.: 264
1 - 145 (1964)
- ISLER, O.; HUBER, W., RONCO, A. und KOFLER, M.:
Synthese des Vitamin A
Helv. Chim. Acta: 30, 1911 - 1927 (1947)
- KARPE, G.: The Basis of Clinical Electrorretinography
Acta ophthal., Kbh. Suppl.: 24, 1-118 (1945)
- KARPE, G. and TANSLEY, K.: The Relationship between the
Change in Electrorretinogram and the Sub-
jective Dark-Adaptation Curve
J. Physiol.: 107, 272 - 279 (1948)
- KLAES, H. und RIEGEL, H.: Die Nyktometerprüfung nach W.Comberg
als Leberfunktionsprobe
Dtsch.med.Wschr.: 75, 570 - 575 (1950)

- KNUDSON, A.G. and ROTHMAN, P.E.: Hypervitaminosis A.
A Review, a Discussion of Vitamin A
Amer.J.Child.: 85, 316 - 334 (1953)
- KOBAKOWA, E.M.: Ismenenie pH Setčatki Glasa Ljaguschki
(Veränderungen des pH in der Fröschretina)
Fisiologičeskij Zurnal SSSR,: 32,
385 - 394 (1946) engl. Zusammenf.)
- KOHLRAUSCH, A.: Tagessehen, Dämmerungssehen, Adaptation
Bethe, Bergmann: Handbuch der normalen
und pathologischen Physiologie, Bd. 12/2,
J. Springer, Berlin (1931)
- KÜHNE, W.: Chemische Vorgänge in der Netzhaut
Hermanns Handbuch der Physiologie,
III, I, 1879
- KYRIELEIS, W.: Untersuchungen über den Ablauf der Dunkel-
anpassung mit einem neuen Verfahren
automatischer Schwellenwertaufzeichnung
Graefes Arch.: 138, 564 - 597 (1938)
- LAHIRI, K.D. and Scandrett, F.J.: High Vitamin A Levels in
the Blood Serum in Certain Skin Diseases
Indian med. Gaz.: 88, 639 - 641 (1953)
Low Blood Vitamin Levels in Dermatology
Indian med. Gaz.: 89, 31 - 32 (1954)
- LIEB, W.A. und KNAUF, H.: Über die Ultrastruktur der Netz-
haut. Klin.Mbl. Augenheilk.:145,657-676(1964)
- LE GRAND, Y.: Light, Colour and Vision
New York, John Wiley and Sons, (1957)
- LINDEMANN, V.: Physiol. Zool.: 13, 411 ff (1950)
Zitiert bei: Landois-Rosemann, Lehrbuch
der Physiologie, 28.Aufl. 1962, p. 858
- LYTHGOE, R.J.: The Mechanism of Dark Adaptation.
A Critical Resume. Brit. J. Ophthal.:
24, 21 - 43 (1940)

- MATTHEWS, R.G., HUBBARD, R., BROWN, P.K. and WALD, G.:
Tautomeric Forms of Metarhodopsin
J. Gen. Physiol.: 47, 215 - 240 (1963-1964)
- McCOLLUM, E.V. and DAVIS, M.: The Necessity of Certain
Lipids in the Diet during Growth
J. Biol. Chem.: 15, 167 - 175 (1913)
- MÜLLER-LIMMROTH, W.: Elektrophysiologie des Gesichtssinns
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1959
- MÜLLER-LIMMROTH, W. und JÜNEMANN, G.: Elektrophysiologische
Untersuchungen über den Helladaptations-
prozeß. Z. Biol.: 110, 1 - 32 (1963)
- MÜLLER, H.K.: Über den Einfluß verschieden langer Vor-
belichtung auf die Dunkeladaptation und
auf die Fehlergröße der Schwellenreizbe-
stimmung während der Dunkelanpassung
Graefes Arch. Ophthal.: 125, 624-642 (1930)
- MEX, A., MICHEL, W. und MUTH, H.W.: Der normale Vitamin-A-
Spiegel im Serum
Ärztl. Forschung: 11, 98 - 102 (1957)
- MOMBERG, M.: Elektroretinographische Untersuchungen
der Dunkeladaptation bei Leberzirrhose
Inaug. Diss., Marburg, 1966
- MOORE, T.: Vitamin A
Elsevier Publishing company, 208 - 235
Amsterdam, London, New York, Princeton 1957
- NOELL, W.: The Effect of Iodacetate on the Vertebrate
Retina.
J. Cellul. Com. Physiol.: 37, 283 - 307 (1951)
Acid-Sensitive Potential Difference Across
the Eye-Bulb
Amer. J. Physiol.: 170, 217 - 238 (1952)

- NYLUND, G.E.: Über die Untersuchungstechnik bei der Bestimmung von Nachtblindheit als Symptom von Vitamin-A-Mangel und Untersuchungen über das Vorkommen von Nachtblindheit und über Abhängigkeit von Vitamin-A-Zufuhr
Acta med. scand. Suppl.: 153, 1 - 189(1944)
- OSBORNE, T.B. und MENDEL, L.B.: The Influence of Butter-Fat on Growth
J. Biol. Chem.: 16, 423 - 432 (1913)
- PATEK, A. Jr. and HAIG, C.: The occurrence of abnormal Dark Adaptation and its Relation to Vitamin A Metabolism in Patients with cirrhosis of the Liver
J. clin. Invest.: 18, 609 - 616 (1939)
- PIES, R. und WENDT, H.: Untersuchungen über Hemeralopie.
Ein Beitrag zur Frage des Vorkommens von Vitamin-A-Mangelzuständen
Klin. Wschr.: 18, 429 - 431 (1940)
- PILLAT, A.: Gibt es eine Kriegshemeralopie ?
Münch. Med. Wschr.: 66, 225-229 (1940)
- PIPER, H.: Über Dunkeladaptation
Z. Sinnesphysiologie: 31, 161 - 214 (1903)
- PIRIE, A.: The Biochemistry of the Eye
Proc. Natr. Soc.: 19, 73 - 78 (1960)
- PIRIE, A. and HEYNINGEN, v.R.: The Biochemistry of the Eye
Blackwell Scientific Publications Oxford (1956), 1 - 322
- POPPER, H. und SCHAFFNER, F.: Die Leber, Struktur und Funktion
G. Thieme, Stuttgart 1961
- RAPOPORT, S.M.: "Medizinische Biochemie"
VEB Volk und Gesundheit, Berlin 1964, 2. Aufl.
- RIECHERT, W. und KÖRNER, W.F.: Vergleichende Resorptionsstudien einer neuen Zubereitungsform von Vitamin A. Arzneimittelforschung 9, 503 - 507 (1959)

- RIND, H.: Vitamin-A-Stoffwechsel und kindlicher Infekt. *Ärztl.Forsch.*:2,483-489 (1955)
- RITTER, U.: Dunkeladaptation und Magenresektion II.Weltkongreß für Gastroenterologie, München 1966, II.pp. 517 - 521 (1963)
- RÖSCH, H. und te KAMP, W.: Über Ammoniakbildung bei der Belichtung der Netzhaut *Z. physiol. Chem.*: 175, 158 (1928)
- RUSHTON, W.A.H.: The Difference Spectrum and the Photosensitivity of Rhodopsin in the Living Human Eye, *J. Physiol.*: 134, 11 - 29 (1956)
- RUSHTON, W.A.H.: A Cone Pigment in the Protanope *J. Physiol.*: 168, 345 - 359 (1963)
- RUSHTON, W.A.H.: A Visual Pigment in the Deutanope *J. Physiol.* 169, 31p - 32p (1963)
- SAUER, H.: Die Vitamine
Klinik der Gegenwart, Handbuch der prakt. Med., Bd. 7, 183 - 203 (1958)
- SCHÖBER, H.: Das Sehen
Bd. 1, Fachbuchverlag, Leipzig, 1957
Das Sehen
Bd. 2, Fachbuchverlag, Leipzig, 1964
- SCHOUTEN, J.F. and ORNSTEIN, L.S.: Measurements on direct and indirect Adaptation by Means of Binocular Method. *J. opt. Soc. Amer.*: 29, 168 - 182 (1932)
- SCHUBERT, G. und BORNSCHEIN, H.: Beitrag zur Analyse des menschlichen Elektroretinogramms *Ophthalmologica*: 123, 396 - 413 (1952)
- SEXTON, E., MEHL, J. and DUEL, H. jr.: Studies on Carotenoid Metabolism *J. Nutr.*: 31, 299 - 319 (1946)

- SPIVEY, B.E. and PEARLMAN, J.T.: Day-to-day Variations in the ERG of Humans and Rabbits
Amer. J. Ophthal.: 55, 1013 - 1020 (1963)
- SOBEL, A.E. and WERBIN, H.: Spectrophotometric Study of a New Colometric Reaction of Vitamin A
J. Biol. Chem.: 159, 681 - 691 (1945)
- SOBEL, A.E. and SNOW, S.D.: The Estimation of the Serum Vitamin A with Activated Glycerol Dichlorhydrin. J.Biol.Chem.: 171, 617 - 632(1947)
- STEPP, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipide für die Ernährung
Z. Biol.: 57, 135 - 170 (1911)
- STRAUB, W.: Beitrag zur Methodik der klinischen Elektroretinographie.
Graefes Arch.: 153, 214 - 222 (1952)
- STRAUB, W.: Das Elektoretinogramm
Bücherei des Augenarztes, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1961
- STRAUB, W. und RANK, E.: Untersuchungen über den Nachweis einer Dunkeladaptation an blinden Augen.
Heidellb.Ber. 62, 103 - 107 (1959)
- STRAUB, W. und SCHMIDT, B.: Untersuchungen über subjektive und objektive Dunkeladaptation bei Leber - kranken. Klin. Mbl.Augenheilk.
149, 711 - 725 (1966)
- STUDNITZ, G. von: Über die Beeinflussung der menschlichen Dunkeladaptation durch Vitamine
Klin. Mbl. Augenheilk.: 111, 154 - 173(1947)
- TANSLEY, K.: The Regeneration of Visual Purple, its Relation to Dark Adaptation and Night Blindness. J. Physiol.: 71, 442 (1931)
- TOMITA, T. and FUNAISHI, A.: Studies on Intraretinal Action Potential with Low-resistance Microelectrode
J. Neuphysiol.: 15, 75 - 84 (1952)

- WALD, G.: Interconversion of the Retinens and Vitamins
A. Biochem. biophys. Acta: 4, 215-228 (1950)
The Chemistry of Rod Vision
Science 113, 287 - 291 (1951)
- WALD, G.: "The Receptors of Human Color Vision".
Action Spectra of Three Visual Pigments in
Human Cones Account for Normal Color Vision
and Color Blindness
Science, 145, 1007 - 1016 (1964)
- WALD, G., BROWN, P.K. and GIBBONS, I.R.:
The Problem of Visual Excitation
J. Opt. Soc. Amer.: 53, 20 - 35 (1963)
- WALD, G., JEGHERS, H. and ARMINIO, J.: An Experiment in
Human Dietary Night-Blindness
Amer. J. Physiol.: 123, 732 - 746 (1938)
- WENDT, H.: Beiträge zur Kenntnis des Carotin- und
Vitamin-A-Stoffwechsels
Klin. u. experiment. Untersuchungen
Klin. Wschr.: 14, 9 - 15 (1935)
- WRIGHT, W.D.: The Response of the Eye to Light in Rela-
tion to the Measurement of Subjective Bright-
ness and Contrast.
Brit. J. Ophth.: 24, 1 - 21 (1940)
- WULF, K. und NIBBE, G.H.: Zur Frage der optimalen Vitamin-A-
Applikation, speziell in der Dermatologie
Arzneimittel-Forsch.: 5, 120 - 122 (1955)
- WULF, V.J.: J. cell-comp. Physiol. 21, 319 (1943)
Zitiert bei: Müller-Limmroth, Elektrophysio-
logie des Gesichtssinns. Springer, Berlin,
Göttingen, Heidelberg 1959
- YOSHIZAWA, T. and WALD, G.: Pre-Lumirhodopsin and the
Bleaching of Visual Pigments
Nature: 197, 1279 - 1286 (1963)

ZAFPEK, K.H.: Hemeralopie als Symptom bei Thyreotoxikosen
und Lebererkrankungen
Dtsch. Arch. klin. Med.: 183, 433-447 (1939)

Handbuch der Inneren Medizin, III, 2, 4. Auflage
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg
1953

Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen
5. Auflage, 1955

Microtechniques of Clinical Biochemistry, Second Edition
Charles C. Thomas Publisher, Springfield
Illinois p. 451 - 457 (1961)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Straub für die Überlassung des Themas und für die ausgezeichneten Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik, sowie Frau Dr. B. Schmidt für die zahlreichen Anregungen und ihr lebendiges Interesse am Zustandekommen dieser Arbeit herzlichst danken.

In gleicher Weise gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. G. A. Martini, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Marburg/Lahn, für die Möglichkeit, an Patienten seiner Klinik die Untersuchungen durchzuführen, und die biochemischen Bestimmungen im dortigen Labor vornehmen zu können.

Für ihre ständige Hilfsbereitschaft bei den Untersuchungen danke ich den Medizinisch-technischen Assistentinnen Fräulein M. Kenklies und Fräulein U. Garve.

Lebenslauf

Am 20. Juli 1940 wurde ich, Dietrich Koch, als Sohn des Landwirts Hans Koch und seiner Ehefrau Erna, geb. Hinz, in Zarrentin (Mecklenburg) geboren. Nach zwölfjähriger Schulzeit legte ich im Juni 1959 an der Oberschule in Hagenow die Reifeprüfung ab. Von 1960 bis 1961 nahm ich an einem Kursus zur Anerkennung meines Reifezeugnisses in Berlin teil. Im Frühjahr 1962 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität in München, wo ich am 29.4.1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand. Vom Wintersemester 1963/64 studierte ich in Erlangen und legte dort am 20.4.1965 das Physikum ab. Nach je einem Studiensemester an den Universitäten in Kiel und Göttingen studiere ich seit dem Sommersemester 1966 an der Philipps-Universität in Marburg, wo ich im August des gleichen Jahres die obige Arbeit zur Erlangung des Doktorgrades in der Universitäts-Augenklinik annahm.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

München: Autrum, Bachmann, Brauner, Dane, Dannenberg,
Faessler, Huisgen, Kapal, Karlson, Lang,
von Lanz, Wallraff, Wagner, Wetterer.

Erlangen: Bauer, Keidel, Leonhardt, May.

Kiel: Bernsmeier, Brunck, Büttner, Caesar, Gärtner,
Graeber, Holland, Knothe, Lauritzen, Lennert,
Löhr, Merkel, Overbeck, Portwich, Spreter v.
Kreudenstein, Störring, Völkel, Wulf.

Göttingen: Brandis, Bushe, Büttner, Creutzfeldt, Friedberg,
Fuchs, Hasselblatt, Hellner, Koncz, Lendle,
Linzbach, Schmidt-Matthiesen, Spiess, Truss.

Marburg: Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco,
Buchholz, Dittrich, Dölle, Exner, Hildebrand,
Jacob, Knauf, Lehmann-Grube, Linneweh, Löhr,
Mann, Martini, Rodeck, Rohen, Schiff, Schleyer,
Schmid, Schwaiger, Siegert, Siess, Staib,
Straub, Streicher, Strohmeier, Teller.

